

**DIE TRANSREKTALE FEINNADEL- BZW.
ASPIRATIONSBIOPSIE UND
ZYTOLOGISCHE UNTERSUCHUNG
DES PROSTATAKARZINOMS**

Maria E. Fick

—

1976



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555611_0073

Aus der Urologischen Universitätsklinik München
Direktor Prof. Dr. E. Schmiedt

DIE TRANSREKTALE FEINNADEL- BZW. ASPIRATIONSBIOPSIE
UND ZYTOLOGISCHE UNTERSUCHUNG DES PROSTATAKARZINOMS

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

MARIA E. FICK, geb. Lehner

aus

Rosenheim

1976

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin der Universität München

Berichterstatter: Priv.Do. Dr. P. Faul

Mitberichterstatter: Prof. Dr. E. Schmiedt

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 9. März 1976



I N H A L T S Ü B E R S I C H T

	Seite
A. EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG	1
B. ALLGEMEINER TEIL	4
I. Entwicklung der Prostata und Entstehung des Prostatakarzinoms	4
II. Klinik des Prostatakarzinoms	8
1. Symptomatik des Karzinoms der Prostata	8
2. Diagnose des Prostatakarzinoms	9
3. Differentialdiagnose eines rektal suspekten Tastbefundes	13
C. SPEZIELLER TEIL: ZYTOLOGIE DER PROSTATA	15
I. Geschichtlicher Überblick	15
II. Die transrektale Feinnadel- oder Aspirationsbiopsie nach FRANZEN	17
1. Punktionsbesteck und Technik	17
2. Zubereitung der zytologischen Ausstrichpräparate ..	21
3. Beurteilung zytologischer Ausstrichpräparate nach FAUL et al. (1973)	21
a. Das normale Zellbild der Prostata	21
b. Allgemeine zytologische Malignitätskriterien des Prostatakarzinoms	24
4. Zytologische Differenzierungsgrade des Prostatakarzinoms	26
a. Hochdifferenziertes Prostatakarzinom (Grad I)	26
b. Mitteldifferenziertes Prostatakarzinom (Grad II)	27
c. Niederdifferenziertes Prostatakarzinom (Grad III)	27
d. Anaplastisches Prostatakarzinom (Grad IV)	28

	Seite
III. Transperineale Stanzbiopsie mit der Vim-Silverman-Nadel	29
1. Differenzierung der Prostatakarzinome nach histologischen Kriterien	29
2. Gruppe 1: hochdifferenziertes Prostatakarzinom ..	30
3. Gruppe 2: mäßig differenziertes Prostata- karzinom	31
4. Gruppe 3: wenig differenziertes Prostata- karzinom	31
5. Gruppe 4: entdifferenziertes Prostatakarzinom ...	31
D. KLINISCHER TEIL	32
I. Krankengut	32
II. Methode	32
E. ERGEBNISSE	35
I. Häufigkeit und Altersverteilung des Prostata- karzinoms	35
II. Treffsicherheit zytologischer und histologischer Untersuchungen beim Prostatakarzinom	40
III. Erhöhung der Serumphosphatasen in Abhängigkeit vom Differenzierungsgrad des Prostatakarzinoms	44
IV. Komplikationen nach transrektaler Feinnadelbiopsie .	46
F. DISKUSSION	47
G. ZUSAMMENFASSUNG	55

Literaturverzeichnis

A. EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG

Mit einer jährlichen Mortalität von 7,9% steht das Prostatakarzinom in Deutschland an 3. Stelle der Krebstodesfälle bei Männern neben dem Bronchial- und Magenkarzinom (Nagel et al. 1971). In der Urologie steht das Prostatakarzinom an 1. Stelle der Krebserkrankungen.

Auf Grund der großen Bedeutung des Prostatakarzinoms wird seit Juli 1970 in der BRD die vom Staat geförderte Krebsvorsorgeuntersuchung bei Männern über 40 Jahren durchgeführt. Diese Vorsorgeuntersuchung dient dazu, Frühfälle von Prostata- bzw. Rektumkarzinomen zu erkennen und einer entsprechenden Behandlung zuzuführen.

In diesem Zusammenhang soll im Rahmen der vorliegenden Arbeit die klinische Bedeutung und Aussagekraft der transrektalen Feinnadelbiopsie überprüft werden.

Die Methode wurde erstmals 1960 von Franzén, einem schwedischen Hämatologen, beschrieben und seitdem vor allem in der Diagnostik des Prostatakarzinoms angewandt.

Eine Eigenart der Prostatakarzinome besteht darin, daß ein Großteil biologisch inaktiv ist und klinisch stumm verläuft. Das sog. okkulte Karzinom befindet sich biologisch in einem Ruhezustand, es kann jedoch jederzeit aktiv und klinisch manifest werden (Balogh et al. 1959).

Daraus ergibt sich auch für das Prostatakarzinom die dringende Forderung nach Frühdiagnose; insbesondere deshalb, weil eine kurative Therapie nur im Frühstadium Erfolg ver-

sprechend ist. Eine Heilung des Prostatakarzinoms ist, wenn überhaupt, nur durch die im Anfangsstadium durchführbare totale Prostatektomie möglich (Lent 1974).

Die Fälle diagnostizierter Prostatakarzinome nehmen ständig zu, wobei ihre Höchstzahl noch nicht erreicht ist (Flocks 1965). Eine Erklärung dafür kann darin liegen, daß

1. die allgemeine Lebenserwartung höher geworden ist
2. die Bevölkerung über Karzinomerkrankungen intensiver aufgeklärt wird und damit die vom Staat geförderte Krebsvorsorgeuntersuchung beim Mann zunehmend in Anspruch genommen wird
3. die Methoden zur Diagnose eines Prostatakarzinoms verfeinert wurden (Fergusson R. 1937, Papanicolaou 1946, Kaufmann et al. 1954, Franzén et al. 1960, Fergusson J.D. 1963, Berghaus 1969, Ay et al. 1971, King et al. 1973)

Zunächst steigt dadurch die Anzahl der Verdachtsdiagnosen, die einer histologischen bzw. zytologischen Sicherung bedürfen. Bei klinischen Routineuntersuchungen konnte Flocks in den USA z.B. nur bei 10 % der von ihm untersuchten Kranken ein Prostatakarzinom entdecken (Flocks 1965).

Im kurativen Frühstadium werden sogar nur zwischen 3 und 5 % aller Fälle entdeckt. Allein eine regelmäßige rektale Routineuntersuchung könnte diese Zahlen um ein Vielfaches erhöhen (Nagel et al. 1971).

Die Schwierigkeit ein latentes Karzinom zu erkennen, zeichnet sich in der Diskrepanz zwischen Morbidität und Mortalität ab.

Definitionsgemäß ergibt sich das latente Prostatakarzinom als Zufallsbefund bei der Autopsie oder nach einer Adenomektomie. Es handelt sich um klinisch symptomlose, zufällig histologisch oder zytologisch nachgewiesene Krebsherde, die bei rektaler Untersuchung nicht getastet werden und die nicht metastasiert sind (Hobach et al. 1972).

Auf Grund von Untersuchungen an nicht selektiertem Sektionsmaterial bei Männern über 40 Jahren, machten einige Autoren über latente Prostatakarzinome folgende Feststellungen:

Oswald (1941) fand unter 120 Prostatae 15 sichere Karzinome, d.h. 12,5 %; Rich (1935) berichtet über 14 %, Kahler (1939) über 14,9 %, Moore (1935) über 16 % und Nagel et al. (1971) sogar über 25-37 %.

Bei urologischem Patientenmaterial ergibt sich logischerweise eine höhere Morbidität.

Die Konsequenz dieser Befunde ist, daß etwa jeder 7. bis 8. Mann über 40 Jahre Träger eines unerkannten Prostatakarzinoms ist.

Allgemein besteht die Meinung, zufällig entdeckte Prostatakarzinome seien in umso größerer Anzahl nachweisbar, je gründlicher die zur Verfügung stehenden Untersuchungsmethoden angewandt werden.

In der vorliegenden Arbeit wird gezeigt, daß es sich bei der transrektalen Feinnadelbiopsie und zytologischen Untersuchung der Prostata und der dabei möglichen Malignitätsgradbestimmung um eine einfach anzuwendende und zugleich erfolgreiche Methode zur Erkennung von Prostatakarzinomen handelt.

B. ALLGEMEINER TEIL

I. Entwicklung der Prostata und Entstehung des Prostatakarzinoms

Man kann die Prostata in drei Teile mit zwei verschiedenen Arten von Drüsengruppen aufgliedern. Die eine Drüsengruppe liegt peripher im Bereich der sog. chirurgischen Kapsel und entspricht der eigentlichen Prostata-drüse.

Die andere entspricht den sog. periurethralen Drüsen, die die pars prostatica der Urethra im Anschluß an die Harnblase umfassen.

ABBILDUNG 1. MODIFIZIERT nach OSWALD

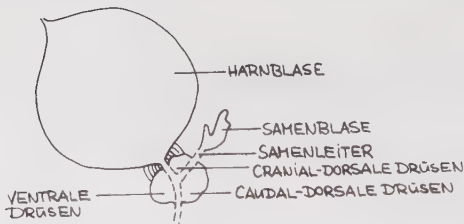


Abb. I: Schematische topographische Darstellung
der Prostata

Diese beiden Gruppen von Drüsen unterscheiden sich morphologisch nicht, ihre Reaktion auf hormonelle Stimulierung ist jedoch verschieden. Die meisten Autoren vertreten die Auffassung, daß bei einer Störung des hormonellen Gleichgewichts im Alter, aus den periurethralen Drüsen das Adenom entsteht.

Dadurch wird das eigentliche Prostatagewebe an den Rand gedrückt und es kommt zu einer Atrophie der peripheren Drüsengruppen. Diese Drüsen entsprechen der sog. Außendrüse und bleiben bei der suprapubischen Prostataktomie zurück. Erfahrungsgemäß tritt das Prostatakarzinom am häufigsten im Bezirk der atrophischen Drüsen auf. Im Bereich dieser Atrophie kann sich sekundär ein Karzinom entwickeln, d.h. das atrophische Gewebe neigt bevorzugt zur Karzinomentartung (Oswald 1941, Sigel 1963).

Topographisch gliedert sich die Prostata in einen posterioren Lappen, zwei Seitenlappen, einen Mittellappen und einen ventralen Lappen.

Nach Niehans (1948) und Mostofi (1952) entwickelt sich das Prostatakarzinom in der Mehrzahl der Fälle (90 %) im posterioren Lappen des Organs kapselnah, von wo es bevorzugt in die Samenblasen und in die Harnröhre infiltrieren kann. Ein Einbruch in das Rektum erfolgt fast nie.

Die Minderheit der Karzinome nimmt ihren Ursprung in den übrigen Lappen (Sigel 1963).

Demgegenüber vertreten Walthard (1937) und McNeal (1965, 1969) eine völlig andere Auffassung. Walthard war schon 1937 der

Ansicht, daß sich das Prostatakarzinom nicht aus regressiv veränderten, atrophischen, sondern aus gut erhaltenen wachstumsfähigen Drüsen in der Gegend der kaudalen Prostataanteile entwickelt.

McNeal stellte dann 1965 fest, daß die Karzinomentstehung nicht von den atrophischen Drüsen ausgehe, sondern von persistierenden jugendlichen Drüsenzellen. Außerdem bestehe keine Prädispositionsstelle des Prostatakarzinoms im posterioren Lappen oder subkapsulären Bereich. Seiner Ansicht nach beruht das Persistieren des aktiven Epithels bei älteren Leuten entweder auf einer fortdauernden Androgenstimulation oder auf einer erhöhten Sensibilität gegenüber den noch vorhandenen Androgenen.

Er behauptet, das Prostatakarzinom entwickle sich langsam und die Wachstumsrate sei vom Tumolvolumen abhängig. Daraus folge, daß nur große Tumoren metastasieren; und man findet in der Tat bei einem okkulten Karzinom so gut wie nie Metastasen. McNeal (1965) geht sogar so weit, zu behaupten, kleine Tumoren seien hochdifferenziert und ihre Ausbreitung sei durch die normalen Gewebsschranken gehemmt. Werden die Karzinome größer, dedifferenzieren sie und sind dann fähig, die Gewebsschranken zu durchbrechen.

Es ist ein Charakteristikum der Prostata, des Hodens, der Ovarien und der Mamma, daß ihr Drüsengewebe das ganze Leben unter strenger endokriner Kontrolle steht (Oswald 1941). Im Hoden werden die Sertoli-Zellen durch das FSH stimuliert und die Leydig-Zellen durch das ICSH; beides Hormone des HVL,

die unter der neurohormonellen Kontrolle des Hypothalamus stehen. ACTH ebenfalls ein Hypophysenvorderlappenhormon, beeinflusst die Aktivität der Nebennierenrinde.

Die Steroidhormone des Hodens und der Nebenniere wirken direkt auf Wachstum und Funktion der Prostata.

Was den Einfluß der Hoden betrifft, so ist bekannt, daß oestrogene Substanzen, die im Alter vermehrt auftreten können, oder eine Kastration zu einer Atrophie der Prostata sowie zu einer verminderten Prostatasekretion führen. Während die periurethralen Drüsen und auch die glatten Muskelfasern infolge des Übermaßes an FSH einem Wucherungsprozess unterliegen, verfällt die eigentliche Prostata der Atrophie. Dabei besteht die Möglichkeit zu einer echten hormonell aktiven Atrophie oder einer Druckatrophie. Diese Feststellungen und Erfahrungen können ein Hinweis sein auf

1. das späte Auftreten von Prostatakarzinomen
2. den häufigen Ausgang eines Karzinoms von
den atrophischen Drüsen (Oswald 1941).

Zwischen dem Prostatakarzinom und der Prostatahyperplasie gibt es nach Sandritter (1968) keinen kausalen Zusammenhang. Manchmal finden sich jedoch innerhalb einer Hyperplasie einzelne Karzinomherde (Komperechter 1925, Hryntschak 1936).

Ein Vergleich beider Krankheiten bietet sich an, weil sie nahezu im gleichen Lebensalter auftreten bzw. sich häufen. Nach einer Wahrscheinlichkeit, für die aber Beweise fehlen, können beide Veränderungen endokrine Störungen sein und gelegentlich zusammen auftreten (Balogh et al. 1959).

II. Klinik des Prostatakarzinoms

1. Symptomatik des Karzinoms der Prostata

Frühsymptome fehlen beim Prostatakarzinom völlig, so daß häufig metastasenbedingte Beschwerden die ersten Symptome darstellen.

Miktionsbeschwerden, die denen beim Prostataadenom identisch sind, sprechen dafür, daß der Tumor bereits die prostatiche Harnröhre infiltriert hat; dies geschieht jedoch selten. (Klosterhalfen 1969, Rubin 1969, Valk et al. 1969) Die häufigsten metastasenbedingten Schmerzen sind Knochenschmerzen, die sich vor allem als Rückenschmerzen, Lumbago und Ischialgie bemerkbar machen. Häufig ist auch eine Spontanfraktur das erste Symptom eines Prostatakarzinoms. Niereninsuffizienz als Folge chronischer Harnstauungsnieren und Tumoranämie sind ebenfalls Zeichen eines weit fortgeschrittenen Tumorwachstums.

Schmerzen in der Genitalgegend können durch Einwachsen des Karzinoms in die Lymphscheiden der Nerven ausgelöst werden. In der Lumbal- und Sakralgegend sowie in den unteren Extremitäten können Schmerzen einer perineuralen Infiltration zugeschrieben werden (Oswald 1941, Barlogh 1968).

Da Frühsymptome beim Prostatakarzinom fehlen und eine frühzeitige Verdachtsdiagnose nur durch rektale Palpation gestellt werden kann, ist die bereits erwähnte Vorsorgeuntersuchung von ausschlaggebender Bedeutung.

Jeder harte Knoten oder eine derbe Induration in einer sonst unauffälligen Prostata ist stets suspekt für ein Karzinom.

2. Diagnose des Prostatakarzinoms

Folgende Untersuchungsmethoden können zur Diagnose

"Prostatakarzinom" führen:

1. Rektale Palpation
2. Röntgenologische Untersuchungen
(Cysturethrogramm, Infusionsurogramm, Darstellung von Knochenmetastasen mittels radioaktiv markierter Substanzen wie Strontium) (Faber et al. 1967)
3. Bestimmung der Serumphosphatasen
4. Zytologischer Karzinomnachweis durch transrektale Feinnadelbiopsie
5. Histologischer Karzinomnachweis durch perineale Stanzbiopsie

Bedingt durch die Lokalisation der Prostata und die überwiegend randständige Entstehung des Karzinoms bieten sich mehrere Verfahren zur Feststellung lokaler Veränderungen der Prostata und zur Gewebsentnahme an.

Zu Beginn aller diagnostischen Maßnahmen steht die bereits besprochene rektale Palpation. Sie gibt Aufschluß über die Beschaffenheit der Prostata, über die Größe, die Konsistenz, die Verschieblichkeit sowie über Druck- und Schmerzempfindlichkeit des Organs. Die Palpation stellt gewissermaßen die Voraussetzung jeder weiteren Maßnahme dar; sie ist nicht frei von Schwächen wie uns die Differentialdiagnose zeigen wird. Seltene Karzinome, die sich im Zentrum der Prostata entwickeln, können durch rektale Untersuchung nicht frühzeitig entdeckt werden.

Mit Hilfe der Ausscheidungsurographie lassen sich bereits bestehende tumorbedingte Harnabflußbehinderungen nachweisen. Im Cysturethrogramm ergibt sich aus einer unregelmäßig begrenzten Elevation des Blasenbodens Verdacht auf ein infiltrativ wachsendes Prostatakarzinom. Auf der Übersichtsaufnahme des Skeletts erkennt man häufig osteoplastische Metastasen. Dagegen werden osteoklastische Metastasen seltener festgestellt.

Eine Erhöhung der sauren bzw. prostataspezifischen Serumphosphatasen besteht etwa bei zwei Drittel aller metastasierenden Prostatakarzinome und ist für diese pathognomonisch.

Auch beim Myelom, Prostatainfarkt, osteogenen Sarkom, M. Paget und bei thromboembolischen Erkrankungen finden sich saure als auch alkalische Serumphosphatasen mit erhöhter Aktivität (Boehringer Testfibel, Gutman et al. 1938). Ein Absinken wesentlich erhöhter saurer Serumphosphatasen unter Oestrogen-Therapie eines Prostatakarzinoms deutet auf die Wirksamkeit der Hormonbehandlung hin (Fishman et al. 1953, 1956).

Die Phosphatasenbestimmung sollte frühestens 24 Stunden nach vorausgegangener rektaler Untersuchung erfolgen, da man sonst falsch positive Werte erhält (Daniel et al. 1952, Fishman et al. 1956). Als allein gültiger Beweis gilt die histologische bzw. zytologische Sicherung der Diagnose.

Die Behandlung eines Prostatakarzinoms ohne vorliegenden histologischen oder zytologischen Befund ist heute als ärztlicher Kunstfehler anzusehen.

Für die Materialentnahme aus der menschlichen Prostata zur feingeweblichen Untersuchung ergeben sich zahlreiche Möglichkeiten:

I. Gewebsentnahme zur histologischen Untersuchung:

1. Transperineale Stanzbiopsie
2. Transurethrale Resektion (TUR)
3. Offene perineale Biopsie (Roth 1971)
4. Transrektale Stanzbiopsie mit der TRU-CUT-Nadel

II. Materialentnahme zur zytologischen Untersuchung:

1. Prostatamassage zur Gewinnung von Prostatasekret
(Kremling 1951, Frank et al. 1958, Fitzgerald et al. 1962)
2. Transrektale Feinnadel- oder Aspirationsbiopsie
nach Franzén

Das Prinzip der transperinealen Stanzbiopsie besteht darin, daß in Steinschnittlage des Kranken unter rektaler Palpation die Prostata von perineal her mit einer 2,5 mm dicken Hohl- nadel biopsiert wird und so Gewebsmaterial aus den einzelnen Bezirken der Prostata entnommen werden kann.

Diese Gewebsentnahme aus dem Körper hat unter sterilen Kautelen zu erfolgen. Wegen der Dicke der Nadel ist entweder eine Lokal- oder Allgemeinanästhesie erforderlich (Roth 1971).

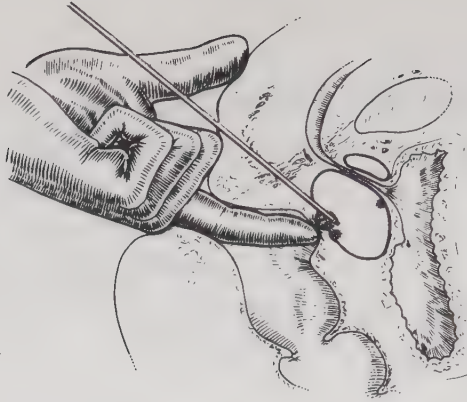


Abb. II: Durchführung der transperinealen Stanzbiopsie mit der Vim-Silverman-Nadel

Die transurethrale Resektion stellt eine vollwertige Operation dar, bei der mittels eines Resektoskops und einer elektrischen Schneidschlinge die Prostata transurethral bis auf die Kapsel ausreseziert wird.

Die offene perineale Biopsie, meist in den USA praktiziert, ist eine operative Freilegung der Prostata von perineal her. Sie wird hauptsächlich vor einer totalen Prostatektomie durchgeführt und ist als Schnellschnittuntersuchung anzusehen, aus der sich das weitere Vorgehen ergibt (Roth 1971, Kaufmann et al. 1954).

Die zur transrektalen Stanzbiopsie verwendete sog. TRU-CUT-Nadel ähnelt einer Harpune. Sie setzt sich zusammen aus einer scharf geschliffenen Kanüle mit einem an der Spitze schräg angeschnittenen Trokar, der vorne eine 2 cm lange Kerbe besitzt. Der Durchmesser der Kanüle beträgt 2,032 mm. Die Biopsie wird ebenfalls in Steinschnittlage vorgenommen,

nachdem der Darm gründlich abgeführt und die Rektumampulle mit einem Nebacetinstreifen ausgetupft worden ist.

Eine Anästhesie in irgendeiner Form ist nach Ansicht verschiedener Autoren nicht erforderlich (Ay et al. 1971, Maksimovic et al. 1971).

Die Biopsie des suspekten Prostatabezirks, mit der durch einen Gummifingerling am palpierenden Zeigefinger fixierten Nadel, erfolgt nach Durchstoßung der Rektumsschleimhaut. Um eine iatrogene Infektion zu vermeiden, wird im Anschluß an die Biopsie ebenfalls ein mit Nebacetin getränkter Gazestreifen in die Ampulle des Rektums eingelegt und dann stückweise zurückgezogen. Damit ist es möglich, eine eventuell auftretende Blutung an der Verfärbung des Tupfers zu erkennen und die Infektionsgefahr zu vermindern.

Die Prostatamassage zur Gewinnung zytologischen Materials wurde von zahlreichen Autoren angewandt (Fergusson J. 1963, Kremling 1951, Kaufmann 1954), wegen der geringen Treffsicherheit in der Diagnostik des Prostatakarzinoms jedoch wieder aufgegeben.

3. Differentialdiagnose eines rektal suspekten Tastbefundes

Das Problem der Diagnostik eines Prostatakarzinoms besteht sowohl in der Symptomenarmut des Tumors im Frühstadium, als auch darin, daß eine Reihe anderer Erkrankungen der Prostata palpatorisch ein Karzinom vortäuschen können (Klosterhalfen 1959, Valk 1969).

Bei Vorhandensein eines rektal suspekten Befundes ist an einen Prostata-Infarkt, eine Prostata-Cyste oder eine chroni-

sche Prostatitis, hier vor allem an die eosinophile granulomatöse Form, zu denken. Letztere ist es hauptsächlich, die ein Prostatakarzinom vortäuschen kann und differentialdiagnostisch wie morphologisch die größten Schwierigkeiten bereiten kann. Als weitere differentialdiagnostisch wichtige Erkrankungen kommen in Frage Prostatasteine, die röntgenologisch ausgeschlossen werden können, Prostata-Tuberkulose sowie das Sarkom der Prostata. Für das Vorliegen einer Tuberkulose sprechen eine spezifische Anamnese, der Befall anderer Organe wie der Nebenhoden oder der Niere sowie der Nachweis von Tuberkelbakterien im Urin oder Prostata-Exprimat.

Das Prostata-Sarkom ist sehr selten; es tritt meist in jüngerem Lebensalter auf und kann nur durch eine histologische Untersuchung abgeklärt werden.

C. SPEZIELLER TEIL: ZYTOLOGIE DER PROSTATATA

I. Geschichtlicher Überblick

Zytologische Untersuchungen in der Urologie wurden schon 1864 von Sanders als diagnostisches Hilfsmittel angewandt. Er diagnostizierte bereits damals aus dem Harnsediment einen Blasenkrebs.

Mullholland befaßte sich 1931 mit der Erkennung des Prostatakarzinoms auf zytologischer Basis, d.h. er untersuchte das Prostata-Exprimat bei einer Gruppe von Patienten mit klinischem Verdacht auf ein Prostatakarzinom.

Eine weitere Anzahl von Forschern unternahm später Versuche, das Prostatasekret an Hand von "smears" zytologisch auszuwerten (Kremling 1951, Daniel et al. 1952, Kaufmann et al. 1954, Fitzgerald et al. 1962, Frank et al. 1969). R.Fergusson führte 1930 erstmals die perineale Aspirationsbiopsie der Prostata bei Verdacht auf ein Karzinom durch. Er gewann dabei zytologisches Material und versuchte auf Grund morphologischer Veränderungen der Zellen und ihres Zellverbandes ein Prostatakarzinom nachzuweisen. Eine Einteilung in verschiedene Differenzierungsgrade nahm er nicht vor.

Franzén (1960), angeregt durch die von Fergusson empfohlene perineale Aspirationsbiopsie, biopsierte dann transrektal und aspirierte auf diesem Weg Gewebsmaterial aus der Prostata, das er nach zytologischen Kriterien beurteilte (Franzén 1960, Esposti 1966).

1960 beschrieb Franzén mit seinen Mitarbeitern das von ihm entwickelte Instrumentarium zur transrektalen Aspirations- bzw. Feinnadelbiopsie.

Dieses Verfahren wird seit 1970 auch an der Urologischen Klinik und Poliklinik der Universität München angewandt. In der vorliegenden Arbeit wird die Technik und klinische Aussagekraft der transrektalen Feinnadelbiopsie und der zytologischen Untersuchung mit der am häufigsten praktizierten transperinealen Stanzbiopsie und der histologischen Untersuchung verglichen. Es wird versucht, die Treffsicherheit der Methode kritisch zu beurteilen und ihre Vor- und Nachteile gegenüber anderen Methoden herauszustellen.

II. Die transrektale Feinnadel- oder Aspirationsbiopsie nach FRANZÉN

1. Punktionsbesteck und Technik

Die Materialentnahme aus der Prostata erfolgt transrektal nach der heute üblichen (Esposti 1966, Ekman et al. 1967, Faul et al. 1971) und von Franzén 1960 erstmals beschriebenen Technik der Feinnadelbiopsie in Lithotomiestellung des Patienten.

Das dazu notwendige Instrumentarium besteht aus folgenden Teilen:

- einer Vakuumrekordspritze
- einem sog. Führungsgerät für die Biopsienadel.
Dieses Führungsgerät ist mit einer kleinen beweglichen Metallplatte in der Mitte und einem Metallring am Ende des Gerätes versehen.
- einer 0,6 mm starken und 22 cm langen Biopsienadel, die im Prinzip der Saling-Nadel zur Pundusblockanästhesie ähnelt.

Die transrektale Feinnadelbiopsie wurde bei unserem Krankengut unter Verzicht auf jegliche Anästhesie durchgeführt, mit Ausnahme der Patienten, die gleichzeitig einer transperinealen Stanzbiopsie zugeführt wurden. Eine Desinfektion und eine Darmvorbereitung waren nicht erforderlich. Der ganze Eingriff dauerte nicht länger als eine gründliche rektale Untersuchung und wurde von den Patienten gut toleriert.



Abb. III: Instrumentarium für die transrektale Feinnadel-
oder Aspirationsbiopsie nach FRANZÉN

Die Feinnadelbiopsie beginnt damit, daß man sich zunächst gutschitzende Gummihandschuhe anzieht. Um eine Verunreinigung des Materials und der Objektträger zu vermeiden, sind die Handschuhe vorher sehr sorgfältig auch von kleinsten Puderresten zu befreien.

Vor dem Zusammensetzen der Vakuumspritze bestreichen wir den Spritzenkolben mit einer dünnen Silikonschicht, um so eine bessere Abdichtung des Spritzenkolbens im Glaszylinder und damit einen besseren Sog beim Zurückziehen des Kolbens zu erreichen. Durch schnelles Hin- und Herziehen des Spritzenkolbens überzeugt man sich von seiner Gleitfähigkeit.

Dasselbe wiederholt man anschließend mit aufgesetzter Nadel. Ist die Nadel luftdicht aufgesetzt und dichtet der Kolben gut ab, so muß letzterer, als Zeichen guter Saugkraft nach schnellem Anziehen und Wiederauslassen des Spritzenstempels, in seine Ausgangsposition zurückschnellen. Tut der Kolben dies nicht, so wird es kaum gelingen, mit dieser Spritze oder Nadel ausreichendes Material zu gewinnen.

Anschließend wird mit dem untersuchenden Zeigefinger in den Metallring des sog. Führungsgerätes eingegangen und zur Fixierung desselben ein Gummifingerling übergestülpt. Der linke Zeigefinger beim Rechtshänder wird nun, nach vorheriger sparsamer Benetzung mit Gleitmittel, zusammen mit dem Metallführer, vorsichtig in den Mastdarm des Kranken eingeführt; nachdem man sich durch eine vorausgegangene rektale Untersuchung von der Beschaffenheit der Prostata überzeugt hat.

Bei abgespreiztem Daumen wird das Führungsgerät für die Biopsienadel nun durch Druck des dritten, vierten und fünften Fingers der linken Hand auf die Metallplatte gegen die Handfläche gepreßt und so fixiert.

Die Saugspritze mit bereits aufgesetzter Biopsienadel wird mit der rechten Hand erfaßt und am proximalen Ende des Metallführers soweit eingeführt, bis die Nadelspitze am linken Zeigefinger zu tasten ist. In der gewünschten Stelle sticht man nun die Nadel möglichst schnell mit einer ruckartigen Bewegung ca. $1/2 - 1$ cm in die Prostata ein.

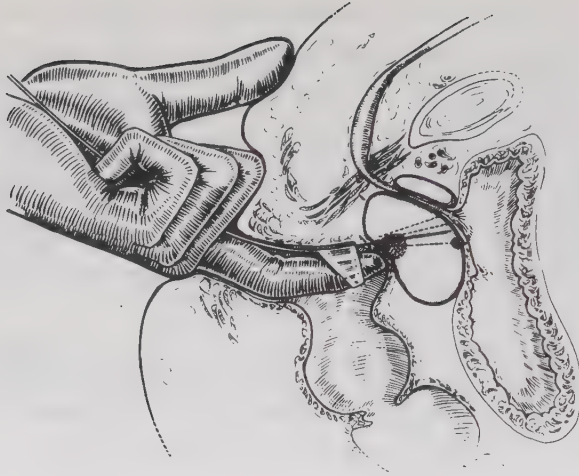


Abb. IV: Durchführung der Feinnadel- bzw. Aspirations-
biopsie nach FRANZÉN

Nachdem der Spritzenstempel maximal nach hinten gezogen ist, "durchlöchert" man unter Sog fächerförmig die verschiedenen Prostatabezirke. Nach jedem Biopsievorgang und bei jeder stärkeren Richtungsänderung der Biopsienadel wird der Spritzenstempel losgelassen, der daraufhin wieder in seine Ausgangsposition zurückschnellt. Dabei kommt es nicht, wie man eventuell annehmen möchte, zu einem vorzeitigen Ausspritzen des Materials sondern man vermeidet so die Aspiration von unerwünschtem Material wie z.B. Rektumschleimhaut, Kot oder Gleitmittel. Hat man mehrere Areale der Prostata biopsiert, wird die Spritze einschließlich der Nadel aus dem Führungsgerät herausgezogen, wobei letzteres bis zum Abschluß der Biopsie im Rektum belassen wird.

2. Zubereitung der zytologischen Ausstrichpräparate

Das aspirierte Zellmaterial wird auf mehrere Objektträger gespritzt und wie ein Blutaussstrich ausgestrichen.

Es empfiehlt sich dabei, das Material möglichst vorsichtig auszustreichen, um so ein Quetschen der Zellen zu vermeiden. Die Zubereitung der Präparate hat mit besonderer Sorgfalt zu erfolgen. Feine Puderteilchen und übermäßige Mengen von Gleitmitteln führen zu einer Verunreinigung des Biopsiematerials. Eine zuverlässige Beurteilung ist dann nicht mehr möglich.

Die eine Hälfte der so fertiggestellten Präparate wird in 70 %igem Alkohol fixiert und mit Hämatoxylin-Eosin, die andere Hälfte luftgetrocknet und nach Giemsa(May-Grünwald) gefärbt. Die Färbung nach Papanicolaou wird von uns nicht angewandt.

3. Beurteilung zytologischer Ausstrichpräparate nach FAUL et al. (1973)

a. Das normale Zellbild der Prostata

Das durch die Feinnadelbiopsie gewonnene Material kann neben Prostataepithelzellen auch Zellen aus der Samenblase, der Rektumschleimhaut und der Blase enthalten.

Epithelzellen der Samenblase, die den Prostatazellen sehr ähnlich sind, zeigen häufig mit gelbem Pigment versehene Granula im Zytoplasma.

Rektumschleimhaut weist meist typische Drüsenlichtungen auf und am Rande der Zellgruppen erkennt man das Zylinderepithel.

Bedingt durch die geringe Dicke der Biopsienadel (0,6 mm ϕ) werden bei der Feinnadelbiopsie neben den Prostataepithelzellen hauptsächlich rote und weiße Blutkörperchen sowie Gewebsflüssigkeit aspiriert.

Muskel- und Bindegewebszellen werden durch den aufgewandten Sog nur selten aus dem Gewebsverband mobilisiert.

Spermien sind an ihrer typischen Form leicht erkennbar.

Beim Fehlen pathologischer Veränderungen erscheinen Prostataepithelzellen in einem gefärbten Ausstrich immer in mehr oder weniger zahlreichen kleinen und großen wohlgeordneten Gruppen, so daß auch im zytologischen Ausstrichpräparat ein typisches Zellmuster anzutreffen ist. Die Prostataepithelzelle besitzt einen kleinen, runden, konzentrisch liegenden, lockeren Kern. Dieser kann mehrere feine Kernkörperchen enthalten. Die Kernplasmarelation ist konstant.

Nach vorausgegangener Lufttrocknung erscheint die Zelle größer als nach Fixierung in 70 %igem Alkohol; dies macht sich auf den nach MAY-GRÜNWALD gefärbten Präparaten deutlich bemerkbar. Das Zytoplasma ist entweder transparent oder rein granuliert. Bei der MAY-GRÜNWALD-Färbung sieht man häufig feine basophile Granulationen im Zytoplasma. Fallen diese etwas gröber aus und decken sie sich mit einem Zellkern, können sie bei oberflächlicher Betrachtung als Kernnukleolen angesehen und fälschlicherweise als Malignitätskriterium gewertet werden.

Eine spezielle Bedeutung dieser Granula ist uns nicht bekannt; man trifft sie sowohl bei der Adenomyomatose der Prostata als

auch beim Karzinom an.

Typisch für den Ausstrich normaler Prostataepithelzellen und besonders für das Adenom ist die reichliche Beimengung von Blut, was beim Karzinom meistens nicht der Fall ist.

Die Prostata-Adenomyomatose zeichnet sich gegenüber den Prostatazellverbänden eines Jugendlichen dadurch aus, daß die Zellgrenzen sehr deutlich hervortreten und somit an eine polygonale Bienenwabenstruktur erinnern.

Gelegentlich sieht man große, glykogenspeichernde Zellen mit meist etwas pyknotischem Kern. Diese Zellen findet man häufig unter Oestrogentherapie, wobei ihre Quantität Aufschluß über das Ansprechen des Prostatakarzinoms auf die durchgeführte Hormonbehandlung gibt. Vereinzelt treten sie jedoch auch beim Fehlen jeglicher Hormontherapie auf. Bei der Prostatitis finden sich je nach Schweregrad die verschiedensten Entzündungszellen. Bei der akuten Prostatitis überwiegen neutrophile Granulozyten; bei der mehr chronischen Form sieht man häufiger Monozyten, Lymphozyten, Plasmazellen, auch neutrophile Granulozyten, nicht selten Histiozyten.

Die Prostatazellen zeigen dabei oft schwere degenerative Veränderungen, wie Schwellung oder Pyknose des Kerns. Neben Polymorphie und Polychromasie der Kerne kann es auch als Zeichen der Degeneration zur Ausbildung von Kernvakuolen oder deutlichen Nukleolen kommen. Makrophagen sind häufig. Gelegentlich sind Zellveränderungen so erheblich, daß ein Karzinom nicht sicher auszuschließen ist. Die Diagnose "Prostatakarzinom" sollte in diesen Fällen nur mit äußerster Vorsicht und unter

Berücksichtigung aller sonstigen Malignitätskriterien gestellt werden. Wenn irgend möglich, sollte zunächst eine Antibiotika-Behandlung durchgeführt und frühestens nach acht Wochen eine Kontrollbiopsie vorgenommen werden. Häufig hat sich dann das ganze Zellbild normalisiert.

Eine Sonderform ist die eosinophile granulomatöse Prostatitis. Sie ist deshalb von großer klinischer Bedeutung, weil sie zu Indurationen und Verwachsungssträngen führt und bei rektaler Untersuchung ein Prostatakarzinom vortäuschen kann.

Zytologisch ist sie vor allem durch Plasmazellen, eosinophile Leukozyten und Riesenzellen gekennzeichnet.

b. Allgemeine zytologische Malignitätskriterien
des Prostatakarzinoms

Die zytologische Diagnose "Prostatakarzinom" wird von uns unter Berücksichtigung folgender Malignitätskriterien gestellt (Faul et al. 1973):

1. Zell- und Kernpolymorphie
2. Hyperchromasie der Kerne
3. Störung des Zellmusters durch
 - a) schichtweises Übereinanderliegen der Zellen
 - b) Bildung von Zellkonglomeraten
 - c) Auftreten mikroadenomatöser Strukturen
4. Kernnukleolen (welche ein Viertel der Kerngröße überschreiten können)
5. Verschiebung der Kernplasmarelation zugunsten des Zellkerns

6. Neigung der Zellen, sich aus ihrem Verband zu lösen (Dissoziierung der Zelle aus dem Zellverband)

7. Mitosen (selten)

Obwohl eine Bestimmung des Malignitätsgrades mit mathematischer Genauigkeit nicht möglich ist, glauben wir, daß eine Tumordifferenzierung auch im zytologischen Ausstrichpräparat zu treffen ist. Man muß stets daran denken, wie schwierig es ist, sicher zu sein, daß der in dem entnommenen Gewebe vorliegende Malignitätsgrad für den ganzen Tumor repräsentativ ist.

Innerhalb eines Prostatakarzinoms können verschiedene Differenzierungsgrade vorliegen. Entsprechend unserer Erfahrung ist der für die Prognose entscheidende Malignitätsgrad eines Tumors von seinem jeweils am wenigsten differenzierten Anteil abhängig. Wir haben die Dignitätsbestimmung der einzelnen Tumoren deshalb nicht nach dem überwiegenden Anteil des vorkommenden Differenzierungsgrades durchgeführt, sondern den Tumor nach dem am geringsten differenzierten Anteil eingestuft.

Durch Aspirationsbiopsie entnommenes zytologisches Material der Prostata unterscheidet sich von vielen anderen zytologischen Ausstrichpräparaten dadurch, daß die Prostataepithelzellen der normalen Prostata und der Adenomyomatose stets in Zellverbänden angeordnet sind. Mit zunehmendem Malignitätsgrad des Karzinoms ist diese typische Gruppierung gestört und die anaplastischen Zellen lösen sich aus ihrem

Verband. Damit stützt sich die zytologische Diagnose eines Prostatakarzinoms nicht allein auf zelluläre Veränderungen, sondern wird zusätzlich durch das Ausmaß gestörter Zellarchitektur entscheidend beeinflusst (Faul et al. 1973).

Streng genommen handelt es sich also nicht ausschließlich um eine rein zytologische Diagnosestellung, da auch strukturelle Veränderungen innerhalb des Prostataepithelzellverbandes berücksichtigt werden.

4. Zytologische Differenzierungsgrade des Prostatakarzinoms

Die Einteilung der gefundenen Prostatakarzinome erfolgte nach Faul et al. (1973) in vier Gruppen:

a. Hochdifferenziertes Prostatakarzinom

Die Zellanordnung entspricht noch überwiegend der für das normale Prostataepithelzellgewebe typischer Art.

Freie Zellen trifft man selten an und wenn, gleichen sie den in Gruppen angeordneten Zellen. Es kommt zum Auftreten mäßig ausgeprägter, jedoch deutlich erkennbarer Zell- und Kernpolymorphie mit Kernhyperchromasie. Gelegentlich liegen beim hochdifferenzierten Karzinom die leicht atypischen Zellen schichtweise übereinander und die Kernplasmarelation kann zugunsten des Kerns verschoben sein. Feine, meist im Zentrum angeordnete Kernnukleolen sind manchmal anzutreffen. Die gleichmäßige Anordnung der Zellen innerhalb der Gruppe kann durch das Auftreten kleiner homogen gefärbter Bezirke gestört sein. ESPOSTI spricht hier von einer mikroadenomatösen Struktur. Diese kleinen Bezirke sind Zytoplasma, um das sich in der Regel atypische Epithelzellen lagern.

b. Mitteldifferenziertes Prostatakarzinom

Die Zell- und Kernpolymorphie sowie die Kernpolychromasie und Hyperchromasie sind stärker ausgeprägt und man findet deutliche Kernnukleolen, die ein Viertel der Kerngröße überschreiten können. Bei einer nacktkernigen oder zytoplasmaarmen Zelle kann die Kernnukleole vom Unerfahrenen fälschlicherweise als der eigentliche Zellkern angesehen werden. Durch Verschiebung der Kernplasmarelation zugunsten des Kerns rücken die Kerne näher aneinander und das Zellbild verdichtet sich stellenweise. Andererseits haben sich bereits mehrere Tumorzellen aus ihrem jedoch noch typisch erkennbaren Zellverband gelöst. Mitosen können vorkommen, sind aber selten.

Das mitteldifferenzierte Prostatakarzinom zeichnet sich also einerseits durch Verschiebung der Kernplasmarelation aus, welche das Zellbild in den zusammenhängenden Verbänden verdichtet erscheinen läßt; andererseits kommt es zu einer Auflockerung durch partielle Loslösung randständiger Karzinomzellen (Dissoziation). Es imponieren die Hyperchromasie der Kerne und ausgeprägte Kernnukleolen.

c. Niederdifferenziertes Prostatakarzinom

Die für das Prostataepithelzellgewebe typische Gruppierung wird beim niederdifferenzierten Karzinom immer seltener. Die Mehrzahl der Zellen hat sich bereits aus dem Verband gelöst und dissoziierte Zellen überwiegen im Ausstrichpräparat. Diese meist nacktkernigen, stark hyperchromatischen Zellen können sehr uniform sein. Meistens aber sieht man

starke Größenschwankungen der Kerne, die mehrere unterschiedlich große Nukleolen aufweisen können. Die Zellen haben häufig ganz bizarre Formen mit langen schwanzartigen Fortsätzen.

Diese kommen beim Ausstreichen der besonders leicht verletzlichen Karzinomzellen dieses Differenzierungsgrades artifiziell zustande.

Das niederdifferenzierte Prostatakarzinom ist dadurch charakterisiert, daß der Anteil der frei dissoziierten, stark polymorphen Zellen gegenüber dem Anteil der noch in Gruppen angeordneten Zellen überwiegt. Die Unterscheidung von einem Blasenkarzinom kann hier oft schwierig sein.

d. Anaplastisches Prostatakarzinom

Eine Identifizierung mit Prostataepithelzellen ist nicht mehr möglich. Es finden sich ausschließlich völlig anaplastische, frei dissoziierte Tumorzellen. Diese sind entweder groß, fast immer nacktkernig, stark polymorph oder können mit mehreren Kernnukleolen verschiedener Größe versehen sein. Eine auch nur angedeutete Zellgruppierung ist nicht mehr anzutreffen.

Da in der vorliegenden Arbeit die Ergebnisse zytologischer Untersuchungen den histologischen Untersuchungen vergleichend gegenübergestellt werden, sei der Vollständigkeit halber kurz auf die Technik der transperinealen Stanzbiopsie und auf die von den Pathologen angewandte Gradeinteilung bzw. morphologische Klassifizierung in Gruppen des Prostatakarzinoms eingegangen.

III. Transperineale Stanzbiopsie mit der Vim-Silverman-Nadel

Bei den zytologisch nachgewiesenen Prostatakarzinomen wurde zur Kontrolle eine transperineale Stanzbiopsie mit der Vim-Silverman-Nadel in der Modifikation nach Franklin zur histologischen Gewebsentnahme durchgeführt.

Mit einer 2,5 mm starken Nadel wird das zur histologischen Untersuchung verwendete Material, der Stanzzylinder, transperineal unter rektaler Kontrolle in Lithotomiestellung gewonnen.

Nach Entfernung des Obturators setzt man eine einfache 10 ml-Rekordspritze auf die jetzt innen hohle Nadel auf und saugt das Gewebe durch Anziehen des Spritzenstempels in diese ein. Nähere technische Einzelheiten über die Stanzbiopsie wurden von mehreren Autoren berichtet (Alfthan et al. 1968, Cooper et al. 1967, Roth 1971).

Der Biopsievorgang stellt einen operativen Eingriff dar und soll wegen der Nadeldicke entweder in Lokal- oder Allgemeinanästhesie durchgeführt werden.

1. Differenzierung der Prostatakarzinome nach histologischen Kriterien

Auf Grund der vorgenommenen zytologischen Einteilung der Prostatakarzinome stellte sich die Frage, ob die zytologischen Befunde mit der histologisch faßbaren Struktur und insbesondere mit dem histologischen Differenzierungsgrad der jeweiligen Karzinome vergleichbar sind oder nicht.

Das Biopsiematerial (Stanzzyylinder, Resektionsspäne) wurde deshalb in Anlehnung an den Vorschlag von MOSTOFI (1969) einem "Grading" unterworfen.

Als objektivierbare Parameter für die Klassifizierung der Karzinome wählten wir (Keiditsch mündl.Mitteilung) den Differenzierungsgrad des Tumorgewebes, hinsichtlich der Bildung von organoiden drüsigen Strukturen und den Grad der zytologisch faßbaren Anaplasie der Tumorzellen.

Tumorstroma wurde nicht berücksichtigt, da sich keine Vergleichsmöglichkeit mit den zytologischen Befunden der Feinnadelbiopsie ergab.

Entsprechend der zytologischen Einteilung in 4 Gruppen erfolgte die histologische ebenfalls in 4 Gruppen.

2. Gruppe 1: hochdifferenziertes Prostatakarzinom

Die Gruppe 1 erfaßt im wesentlichen kleinere hochdifferenzierte Prostatakarzinome, die ungeachtet ihres biologischen Verhaltens vom Morphologischen her, als sog. Zufallskarzinome im Biopsiematerial entdeckt werden und ohne faßbares invasives Wachstum auftreten. Sie sind gekennzeichnet durch regellose Anordnung ihrer meist englumigen Drüsen mit gelegentlichen Mitosen.

Der Gruppe 1 ordneten wir auch intraductale Karzinome vom cribriformen Baumuster zu, soweit am Biopsiematerial kein invasives Wachstum oder Einwuchern in perineurale Lymphscheiden nachweisbar waren.

3. Gruppe 2: mäßig differenziertes Prostatakarzinom

Die Gruppe 2 umfaßt die differenzierten invasiven Adenokarzinome der Prostata vom tubulären und alveolären Baumuster, die nur geringe Unregelmäßigkeiten in Größe und Chromatingehalt der Kerne, ihres kubisch bis zylindrischen Epithels aufweisen. Zeichen der Kernteilung sind spärlich. Ein mäßiges invasives Wachstum in die Interstitien der ortsständigen glatten Muskulatur ist zu beobachten.

4. Gruppe 3: wenig differenziertes Prostatakarzinom

Die Gruppe 3 erfaßt jene Formen der invasiven Adenokarzinome der Prostata, die durch mangelnde Differenzierung der drüsigen Strukturen gekennzeichnet sind. Unter Bildung englumiger stummelförmiger Drüsen, gelegentlich mit Übergängen in solide Strukturen sind bereits Zeichen einer deutlichen Kernpolymorphie mit erheblicher Verschiebung der Kernplasma-relation zu erkennen. Dieser Gruppe ordneten wir auch die Mehrzahl der sog. hellzelligen Adenokarzinome zu.

5. Gruppe 4: entdifferenziertes Prostatakarzinom

Die Gruppe 4 schließt die entdifferenzierten anaplastischen Karzinome der Prostata ein, ebenfalls die soliden szirrhösen Karzinome, die keine Zeichen einer drüsigen Differenzierung mehr aufweisen. Dieser gliederten wir als Sonderform, auch wegen seiner hohen Malignität, das dunkelkernige Adenokarzinom vom cribriformen Typ ein.

D. KLINISCHER TEIL

I. Krankengut

Das vorliegende Untersuchungsmaterial besteht aus Biopsieproben der Prostata, die in der Zeit von März 1970 bis Juli 1971 an der Urologischen Klinik und Poliklinik der Universität München mit der Feinnadelbiopsie nach Franzén gewonnen wurden.

Es handelte sich insgesamt um 805 Feinnadelbiopsien an 501 Patienten und um 5635 beurteilte Präparate.

Pro Patient wurden bis zu 7 Präparate angefertigt.

Das Krankengut von 501 Patienten setzt sich aus folgenden Gruppen zusammen:

1. 190 Kranke mit suspektem Tastbefund, die zum ersten Mal beim Urologen erschienen.
2. 70 Kranke mit bereits bekanntem hormonbehandeltem Prostatakarzinom, die im Rahmen der regelmäßig durchgeführten Kontrolluntersuchung feinnadelbiopsiert wurden.
3. Der Rest entfällt auf Kranke, die wegen Erhöhung der Serumphosphatasen, Primärtumorsuche, Tuberkulose und vor allem wegen Prostatitis sowie zur Krebsvorsorge zum Urologen überwiesen wurden.

II. Methode

Die transrektale Feinnadel- oder Aspirationsbiopsie nach Franzén wurde an dem, wie aufgeführt selektierten Krankengut in der beschriebenen Weise durchgeführt.

Das erhaltene Biopsiematerial in Form von Ausstrichpräparaten beurteilte man nach den ebenfalls bereits in allen Einzelheiten auf den Seiten 26-28 dargelegten Gesichtspunkten.

Um einen Überblick über die Art der gesamten Erkrankungen im Patientengut der Urologischen Universitätsklinik zu gewinnen, wurden an Hand dreier Jahrgänge (1969-1971)

stationärer Patienten die Häufigkeit und die Altersverteilung urologischer Erkrankungen ermittelt. Dabei stellte sich die große Bedeutung des Prostatakarzinoms heraus, die den Zweck dieser Arbeit unterstreichen soll.

Mit zwei verschiedenen Darstellungsvarianten wird aufgezeigt, welche Altersgruppen prozentual am meisten vom Prostatakarzinom betroffen sind.

Neben der Erhebung des rektalen Tastbefundes wurden subjektive Beschwerden wie z.B. Dysurie oder Pollakisurie erfaßt, die Serumphosphatasen (saure, alkalische und prostata-spezifische) bestimmt, eine Röntgenübersichtsaufnahme bzw. ein Infusionsurogramm angefertigt und möglichst der Restharn festgestellt.

Der suspekte Palpationsbefund stellte die Indikation zur Durchführung der transrektalen Feinnadelbiopsie und zytologischen Untersuchung sowie zur transperinealen Stanzbiopsie und histologischen Kontrolluntersuchung dar.

Nach dem rektalen suspekten Tastbefund führte man unter Berücksichtigung aller differentialdiagnostischen Kriterien bei den Patienten weitere diagnostische Maßnahmen durch.

Die zytologische Untersuchung schließt gleichzeitig die Bestimmung des jeweiligen Differenzierungsgrades des Karzinoms ein.

Beim Vergleich zwischen zytologischem und histologischem Befund wurde die Anzahl der bei beiden Untersuchungen gefundenen Karzinome ermittelt und gleichzeitig der zytologische Differenzierungsgrad dem histologischen vergleichend gegenübergestellt.

Zytologische Präparate, die gleichzeitig mehrere Differenzierungsgrade erkennen ließen, wurden bei der Gradeinteilung entsprechend dem am wenigstens differenzierten Anteil bewertet.

Bei Erhebung des rektalen Tastbefundes achtete man darauf, ob es sich um eindeutig positive oder "nur" suspekte Palpationsbefunde handelte.

Man untersuchte, ob eine Abhängigkeit zwischen dem zytologischen Differenzierungsgrad des einzelnen Karzinoms und einer Erhöhung der Serumphosphatasen, insbesondere der sauren bzw. prostataspezifischen Serumphosphatase, besteht.

E. ERGEBNISSE

I. Häufigkeit und Altersverteilung des Prostatakarzinoms

Unter den malignen urologischen Tumoren tritt das Prostatakarzinom am häufigsten auf. (Tab.1)

Eine leicht ansteigende Tendenz im Auftreten des Prostatakarzinoms wird deutlich.

Tab. 1 : Urologische Tumoren bei Männern aus der Urologischen Universitätsklinik München (1969 - 1971)

Jahr	1969	1970	1971
Gesamtzahl urologisch erkrankter Männer	800	851	730
Gesamtzahl maligner urolog. Tumoren	112	109	159
Verteilung der einzelnen Tumoren			
Nierentumoren	20	10	20
Blasentumoren	33	31	28
Hodentumoren	3	14	15
Prostatakarzinom	50	45	73
übrige urol. Tumoren	6	9	3
Anteil aller urolog. Tumoren an urolog. Erkrankungen	13,5 %	12,8 %	21,7 %
Anteil der Prostatakarzinome an urolog. Tumoren	44,64 %	41,28 %	45,98 %

Tab. 2 : Altersverteilung stationär behandelter Patienten mit
Prostatakarzinom (1969 - 1971)

Alter	50	60	70	80	Total
1969	2 (4%)	19 (38%)	23 (46%)	6 (15%)	50 (100%)
1970	3 (6,6%)	15 (33,3%)	24 (55,5%)	3 (6,8%)	45 (100%)
1971	7 (9,7%)	24 (32,87%)	34 (46,57%)	8 (10,97%)	73 (100%)

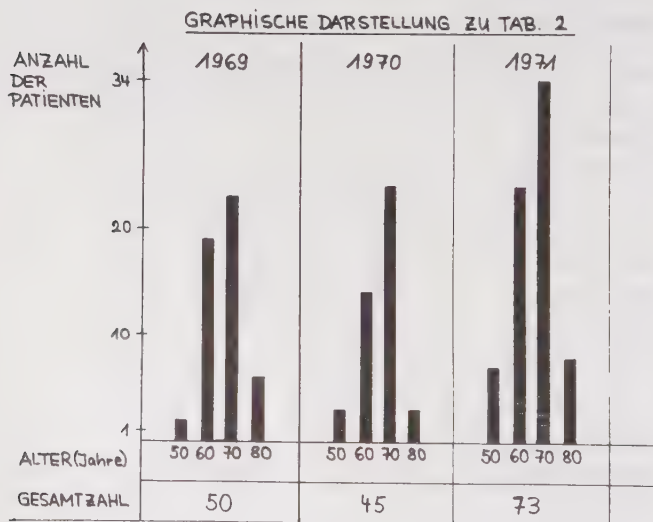


Abb. V: Darstellung der Tabelle 2

Eine Kontrolle von drei Jahrgängen (1969-1971) stationär behandelter Prostatakarzinomträger ergab jeweils einen Gipfel in der Altersgruppe der sechzig- und siebenzigjährigen Kranken. (Tab. 2 und Abb. V).

Speziell für den Zeitraum eines Jahres (März 1970-Juli 1971) fällt ein gehäuftes Auftreten des Prostatakarzinoms zu Beginn des 6. und 7. Dezenniums auf.

Eine geringe Verschiebung in Richtung der jüngeren Altersgruppen ist erkennbar. (Abb. VI)

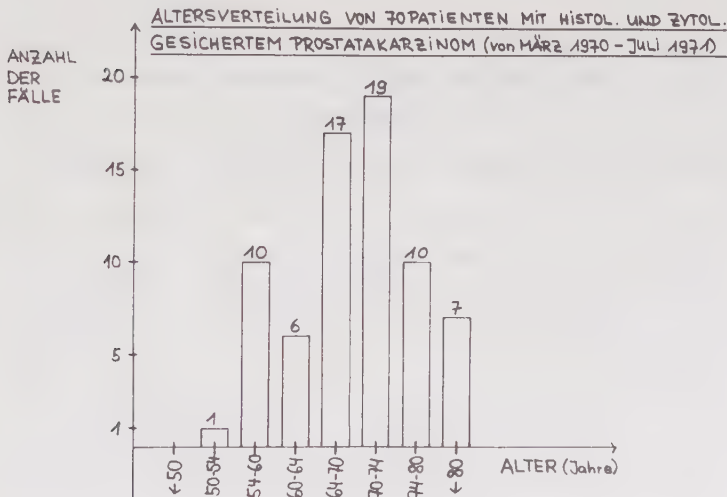


Abb. VI: Altersverteilung bei 70 Patienten mit Prostatakarzinom

An einer Gruppe von 190 Patienten, die im Zeitraum eines Jahres mit suspektem Tastbefund ermittelt wurden, konnten sehr unterschiedliche zytologische Befunde an Hand der angefertigten Ausstrichpräparate erhoben werden. (Tab.3)

Tab. 3 : Zytologische Befunde bei 190 Patienten mit suspektem rektalen Tastbefund

Anzahl der Patienten	Prostatahyperplasie	chronische Prostatitis	suspekte Zellveränd.	Prostatakarzinom	ungenügend Material
190 (100 %)	26 (13,68 %)	65 (34,21 %)	11 (5,78 %)	67 (35,26 %)	21 (11,05 %)

Bei den 190 Kranken mit suspektem Tastbefund, die zytologisch untersucht wurden, fanden sich 67 Karzinome (35,2 %), die histologisch bestätigt werden konnten. 65 Mal (34,2 %) wurde die Diagnose einer chronischen Prostatitis gestellt und 11 Mal (5,8 %) war der zytologische Befund suspekt.

Davon waren 6 zytologisch suspekte Befunde Nebenfunde einer chronischen Prostatitis.

In 26 Fällen (13,7 %) fanden wir eine Prostatahyperplasie. Infolge schlechter Entnahmetechnik oder Verunreinigung des Zellmaterials war bei 21 Biopsien (11 %) eine Beurteilung nicht möglich. (Tab.3)

Bemerkenswert ist, daß unter den 21 zytologischen Präparaten, die nicht verwertbares oder ungenügendes Material enthielten, die histologische Kontrolluntersuchung in 3 Fällen ein Prostatakarzinom ergab.

Bei der Wiederholung der Feinnadelbiopsie gelang der Karzinomnachweis auch zytologisch.

Bezogen auf insgesamt 70 histologisch und zytologisch gesicherte Prostatakarzinome konnten folgende Tastbefunde erhoben werden (Tab.4):

Tab. 4 : Rektaler Tastbefund bei 70 zytologisch und histologisch nachgewiesenen Prostatakarzinomen

Rektaler Tastbefund:	
eindeutig	42
suspekt	28
insgesamt	70

60 % (42 Patienten) von 70 Kranken wiesen schon bei der Erstuntersuchung vor der Punktion einen eindeutig positiven Palpationsbefund auf. Bei den restlichen 28 Kranken wurde auf Grund des Tastbefundes nur der Verdacht auf das Vorliegen eines Prostatakarzinoms geäußert.

Über subjektive Beschwerden klagten 61,4 % (43 Kranke) von 70 Patienten mit Prostatakarzinom.

Meist handelte es sich um verhältnismäßig uncharakteristische Symptome, die ebenso gut bei einer benignen Erkrankung der Prostata auftreten können.

Tab. 5 : Subjektive Beschwerden bei 70 Patienten mit Prostatakarzinom

Art der Beschwerden	Anzahl
keine Beschwerden / keine Abgaben	27
Dysurie	19
Harnsperre	17
Pollakisurie	11
Nachlassen des Harnstrahls	11
Ischialgie	6
Strangurie	3
Hämaturie	1
Hodenschmerzen	1

II. Treffsicherheit zytologischer und histologischer Untersuchungen beim Prostatakarzinom

Bei der Erstuntersuchung, d.h. primär, wurden zytologisch 80 Prostatakarzinome diagnostiziert und histologisch kontrolliert.

Durch die erste histologische Untersuchung konnten 64 Karzinome bestätigt werden, somit 80 % der 80 zytologisch positiven Fälle.

Eine weitere histologische Untersuchung war in 3 dieser 80 primär zytologisch positiven Fälle notwendig und eine zweimalige Wiederholung in ebenfalls 3 Fällen erforderlich, um zur Diagnose Prostatakarzinom zu gelangen und den zytologisch positiven Befund zu bestätigen.

Bei einer Gesamtzahl von 501 feinnadelbiopsisch untersuchten Patienten (100 %) stellen 80 zytologisch diagnostizierte

und 70 endgültig histologisch ebenfalls verifizierte Prostatakarzinome einen Anteil von 15,96 % bzw. 14,17 % dar. (Esposti 1966: 10-12 %)

Tab. 6 : Histologische Untersuchungsergebnisse bei 80 primär zytologisch positiven Biopsiefunden der Prostata

primär histol. positiv	primär histol. negativ	primär histol. suspekt	Gesamtzahl primär zytol. positiv
64 (80 %)	6 (7,5 %)	10 (12,5 %)	80 (100 %)

In dem von uns untersuchten Krankengut wurde kein zytologisch negativer Befund erhoben, der histologisch positiv gewesen wäre. Ausgenommen sind die Fälle, bei denen auf Grund nicht auswertbaren Materials eine zytologische Diagnose bei der Erstuntersuchung nicht gestellt wurde.

Die Einteilung der Prostatakarzinome in die verschiedenen zytologischen Differenzierungsgrade ergibt folgendes Bild (Tab.7) :

Tab. 7 : Differenzierungsgrade bei 80 primär zytologisch positiven Prostatakarzinomen

Grad I (hochdiff.)	Grad II (mitteldiff.)	Grad III (niederdiff.)	Grad IV (undiff.)	Ohne Angaben	Gesamtzahl
15 (18,75 %)	30 (37,5 %)	31 (38,75 %)	1 (1,25 %)	3 (3,75 %)	80 (100 %)

Mittel- und niederdifferenzierte Prostatakzinome waren mit 37,5 % bzw. 38,7 % in der Mehrzahl, während hochdifferenzierte Karzinome mit 18,7 % und anaplastische Karzinome mit 3,7 % weit weniger anzutreffen waren.

Eine Gegenüberstellung des histologischen mit dem zytologischen Differenzierungsgrad konnte in 58 Fällen (81,4 %) von den insgesamt 70 histologisch und zytologisch nachgewiesenen Karzinomen durchgeführt werden.

9 Mal fehlte der histologische und 3 Mal der zytologische Differenzierungsgrad.

Betrachtet man Tab. 8, so zeigt sich, daß auch bei den histologischen Befunden die Anzahl der mittel- und niederdifferenzierten Karzinome mit 21,4 % bzw. 47,1 % überwiegen und daß bei diesen Differenzierungsgraden die größte Übereinstimmung zwischen histologischem und zytologischem Befund angetroffen wird.

Die Anzahl anaplastischer und hochdifferenzierter Karzinome war zu gering, um hier eine klare Aussage machen zu können.

Insgesamt lag eine Übereinstimmung zwischen histologischem und zytologischem Differenzierungsgrad in 38 von 58 vergleichbaren Fällen vor also in 65,5 %.

20 Mal (28,5 %) differierte der histologische vom zytologischen Differenzierungsgrad, jedoch nie mehr als einen Malignitätsgrad.

Tab. 8 : Übereinstimmung zwischen zytologischer und histologischer Differenzierung bei 70 Prostatakarzinomen

Art der Grad- bzw. Gruppeneinteilung	Zytologische Differenzierungsgrade		Histol. Klassifizierungsgruppen		Übereinstimmung
	n	%	n	%	n
Grad I	12	17,1	8	11,4	7
Grad II	27	38,6	15	21,4	9
Grad III	27	38,6	33	47,1	21
Grad IV	1	1,4	5	7,1	1
ohne Klassifizierung	3	4,3	9	12,9	
Gesamt	70	100 %	70	100 %	38 (65,5%) Wenn 58 - 100 %

Auffallend ist, daß bei 13 Prostatakarzinomträgern mit röntgenologisch nachgewiesenen Metastasen zytologisch folgende Differenzierungsgrade gefunden wurden:

2 undifferenzierte

3 niederdifferenzierte

4 mittel-niederdifferenzierte und

4 mitteldifferenzierte Karzinome.

In keinem Fall lag ein hochdifferenziertes Karzinom vor.

III. Erhöhung der Serumphosphatasen im Zusammenhang mit dem Differenzierungsgrad des Prostatakarzinoms

Bei 44 Fällen (62,8 %) von 70 gesicherten Prostatakarzinompatienten lag eine Erhöhung der Serumphosphatasen vor.

Die Aufgliederung in Tab. 9 macht deutlich, daß die Erhöhung der gesamtsauren und prostataspezifischen Phosphatase im Serum ein Hinweis auf das Vorliegen eines Prostatakarzinoms sein kann. Immerhin sind in 37,15 % nachgewiesener Prostatakarzinomfälle unseres Krankenguts keinerlei Erhöhungen der Serumphosphatasen zu verzeichnen.

Tab. 9 : Erhöhung der Serumphosphatasen bei 44 Kranken mit Prostatakarzinom

saure + alkalische + Prostataspezifische	alkalische	saure	Prostataspezifische	saure + alkalische	saure + , Prostataspezifische	alkalische +
10	9	10	2	6	6	1

Bei dem Versuch, einen Zusammenhang bzw. eine Abhängigkeit zwischen zytologischem Differenzierungsgrad und einer Erhöhung der Serumphosphatasen herzustellen, gelang es bei 27 Karzinomen des Grades III (niederdifferenziert) zu zeigen, daß in 19 Fällen eine Erhöhung einer der drei Serumphosphatasen vorlag und dabei wiederum die gesamtsaure Serumphosphatase am häufigsten betroffen war und zwar in 14 Fällen.

In der Gruppe der niederdifferenzierten Prostatakarzinome fiel

auch auf, daß die prostataspezifische Serumphosphatase bei 12 von 27 Karzinompatienten erhöht war (Tab. 10)

Insgesamt gesehen weist das niederdifferenzierte Prostatakarzinom entsprechend Grad III am häufigsten eine Erhöhung der Serumphosphatasen auf.

Tab. 10 : Die Erhöhung der Serumphosphatasen in Abhängigkeit vom zytologischen Differenzierungsgrad bei 70 Prostatakarzinomträgern

Differenzierungsgrad des Prostatakarzinoms	Anzahl der einzelnen Karzinome	Anzahl der Patienten mit erhöhten Phosphatasen	Erhöhung der Phosphatasen		
			saure	alkal.	prostataspez.
Grad I (hochdiff.)	12	10	6	6	3
Grad II (mitteldiff.)	27	13	10	10	4
Grad III (niederdiff.)	27	19	14	10	12
Grad IV (undiff.)	1	1	1	1	-
ohne Gradangabe	3	1	1	-	-
Insgesamt	70	44 (100 %)	32 (72, 72%)	27 (61, 36%)	19 (43, 18%)

IV. Komplikationen nach transrektaler Feinnadelbiopsie

Nach Durchführung der Feinnadelbiopsie an 86 Kranken konnten in 5 Fällen Komplikationen beobachtet werden. So zeigten sich 3 Fälle mit Epididymitis und je 1 Fall mit Fieber bzw. einer Hämaturie.

Bei diesen Patienten wurde eine entsprechende antibiotische Therapie eingeleitet.

Tab. 11: Komplikationen bei 86 transrektalen Feinnadelbiopsien der Prostata

Anzahl	Art der Komplikation		
	Epididymitis	Fieber	Haematurie
5	3	1	1

Längerandauernde Folgezustände konnten bei keinem der betroffenen Patienten festgestellt werden.

F. DISKUSSION

Nach unserer Erfahrung werden vom Prostatakarzinom vor allem die Altersgruppen der 60- und 70jährigen betroffen.

Für das zunehmend häufigere Auftreten des Prostatakarzinoms ist sicherlich einer der verantwortlichen Faktoren die seit 1970 öffentlich propagierte und geförderte Krebsvorsorgeuntersuchung bei Männern über 40 Jahren.

Dadurch ist auch die leicht zunehmende Zahl von Prostatakarzinomen bei 50jährigen erklärlich.

Subjektive Beschwerden uncharakteristischer Art wie sie auch beim Prostata-Adenom auftreten, zeigten sich bei ca. 61.4 % der nachgewiesenen Karzinomträger (Tabelle 5).

Wie man jedoch fand, handelt es sich dabei überwiegend um Karzinomkranke, bei denen der Tumor bereits infiltrativ wuchs und fortgeschritten war.

Die bevorzugte Lokalisation des Prostatakarzinoms im Bereich des Lobus posterior ist es, die eine rektale Untersuchung bedeutend werden läßt und dazu führt, daß eine gezielte transrektal durchgeführte Gewebsentnahme die größte Treffsicherheit verspricht.

Für Karzinome der Prostata jeder Art, besonders aber auch für kleine Karzinome, umschriebene Indurationen, welche häufig im Rahmen der Krebsvorsorgeuntersuchung diagnostiziert werden, bietet sich die beschriebene transrektale Feinnadelbiopsie als die Untersuchungsmethode der Wahl an.

Der suspekte Tastbefund allein läßt die Diagnose Prostatakarzinom nicht zu. Wie aus Tabelle 3 hervorgeht, konnte nur in 35.2 % der Fälle ein Prostatakarzinom nachgewiesen werden und in 34.2 % handelte es sich um eine Prostatitis. Dieser Befund zeigt, daß vor allem eine Prostatitis in der Lage ist, den Tastbefund eines Karzinoms vorzutäuschen und welche verheerenden Folgen sich daraus ergeben, wenn ein vermeintliches Karzinom allein auf Grund des Tastbefundes ohne vorausgegangene morphologische Diagnosestellung behandelt wird.

Vor allem die eosinophile granulomatöse Prostatitis bietet differentialdiagnostische Schwierigkeiten. Sowohl für den erfahrenen Pathologen als auch Zytologen kann es häufig problematisch sein, eine eindeutige Diagnose zu stellen. Daß bei 6 Fällen mit chronischer Prostatitis als Nebenbefund ein malignitätssuspekter zytologischer Befund erhoben wurde, zeigt, daß eine Prostatitis ein Karzinom vortäuschen kann und man dann bei der Diagnosestellung sehr vorsichtig sein muß. In derartigen Fällen empfiehlt sich eine gezielte antibakterielle Behandlung und zytologische sowie histologische Kontrolluntersuchung nach frühestens 1/4 Jahr. Häufig sind die entzündlichen Infiltrate dann verschwunden und das Präparat ist eindeutig zu beurteilen.

Bei insgesamt 80 primär zytologisch diagnostizierten Prostatakarzinomen konnten bei der ersten histologischen Untersuchung nur 64 Karzinome nachgewiesen werden. Bei der histologischen Zweituntersuchung konnten weitere 3 Karzinome und bei der Drittuntersuchung noch einmal 3 Karzinome bestätigt werden.

Insgesamt gelang der histologische Nachweis bei 80 primär zytologisch diagnostizierten Karzinomen nur in 70 Fällen.

Diese Tatsache zeigt, daß in unserem Krankengut die Treffsicherheit der transrektalen Feinnadelbiopsie größer war als die der transperinealen Stanzbiopsie, d.h. daß zur Diagnosestellung "Prostatakarzinom" insgesamt weniger transrektale Feinnadelbiopsien und zytologische Untersuchungen als transperineale Stanzbiopsien und histologische Untersuchungen notwendig waren. Die größere Treffsicherheit der transrektalen Feinnadelbiopsie ergibt sich aus der Biopsietechnik, mit der es im Gegensatz zur transperinealen Stanzbiopsie möglich ist, auch kleinere suspekte Knoten gezielt zu biopsieren.

Als Alternative bietet sich die Tru-Cut-Nadel zur transrektalen Stanzbiopsie an. Hiermit kann nach dem Prinzip der Feinnadelbiopsie und der Kontrolle des palpierenden Zeigefingers Gewebe auch zur histologischen Untersuchung der Prostata entnommen werden (Sparwasser et al., 1970, Nagel et al. 1971, Ay et al. 1971, Maksimovic et al. 1971). Als transrektale Biopsie ist sie der Feinnadelbiopsie jedoch unterlegen, da die Nadel zur Gewinnung eines brauchbaren Stanzzylinders zwangsläufig wesentlich dicker sein muß (2,03 mm Durchmesser), die Biopsie eine größere Vorbereitung erfordert und eine höhere Komplikationsrate in sich birgt.

Die relativ große Anzahl von 21 Fällen nicht verwertbarer Ausstriche ist auf eine anfänglich mangelnde Entnahmetechnik zu-

rückzuführen und kommt jetzt nur noch selten vor. Hinzu kam das häufig unsachgemäße Zubereiten der Ausstrichpräparate, worauf heute ebenfalls besser geachtet wird. Zellmaterial aus anderen Organen wie Samenblase und Rektumschleimhaut können die Beurteilung des Ausstrichpräparates erschweren, verleiten den erfahrenen Zytologen jedoch nur sehr selten zu Fehldiagnosen (Faul et al. 1973).

Daß eine Bestimmung des Differenzierungsgrades des Prostatakarzinoms auch im zytologischen Ausstrichpräparat möglich ist, zeigt die Tatsache, daß in 65.5 % der Fälle eine Übereinstimmung zwischen zytologischen und histologischen Differenzierungsgraden bestand und in der Regel die Abweichung der Differenzierungsgrade nie mehr als 1 Malignitätsgrad betrug. Ursache für diese unterschiedliche Beurteilung der Karzinome mag wohl darin liegen, daß bei der Biopsie Material aus verschiedenen Bezirken der Prostata punktiert wird und in einem Karzinom verschiedene Differenzierungsgrade anzutreffen sind. Dieser Befund ist jedoch in gleicher Weise auch in einem histologischen Schnittpräparat anzutreffen. Einer Fehlbeurteilung geht man dadurch aus dem Wege, daß man die Einstufung des Karzinoms nach dem am wenigsten differenzierten Anteil vornimmt.

Grundsätzlich ist es möglich, daß auch eine Entdifferenzierung vom hochdifferenzierten zum niederdifferenzierten und anaplastischen Prostatakarzinom erfolgt. Diese Beobachtung war, wenn überhaupt, in unserem Krankengut nur nach Jahren zu machen.

Bemerkenswert ist, daß es vor allem für den Pathologen häufig schwierig ist, ein "Grading" beim Prostatakarzinom vornehmen zu können, was vor allem von MOSTOFI (1969) in seiner patho-histologischen Abhandlung betont wird. Er weist darin auf die Schwierigkeit hin, den Differenzierungsgrad in jedem Fall bei einem Karzinom zu objektivieren.

Auffallendwar ferner, daß mittel- und niederdifferenzierte Prostatakarzinome mit 37.5 bzw. 38.5 % der Fälle überwogen, während hochdifferenzierte Karzinome nur in 18.7 % und anaplastische Karzinome in 3.7 % der Fälle anzutreffen waren. Wenn man den Differenzierungsgrad der biologischen Aktivität gleichsetzen darf, wie es von FAUL (1972) gezeigt wurde, so weist das darauf hin, daß zum Zeitpunkt der Diagnosestellung die meisten Karzinome bereits fortgeschritten sind und in der Regel eine hohe biologische Aktivität aufweisen.

Die gesamtsaure Serum-Phosphatase und die tartrathemmbar Serum-Phosphatase, die ein Teil der gesamtsauren Phosphatase darstellt, wird vor allem in normalem Prostatagewebe sowie im Prostatakarzinom und in Metastasen dieses Tumors gebildet.

In über 60 % unserer Karzinomfälle fiel eine Erhöhung der Serumphosphatasen auf. Es kann dies als Hinweis auf ein Prostatakarzinom gewertet werden, wenn andere differentialdiagnostische Möglichkeiten ausgeschlossen werden.

Bekanntlich kann die saure Serumphosphatase differentialdiagnostisch beim Morbus Paget und beim Mamma-Karzinom erhöht sein, teilweise ist auch ein Anstieg bei Blutkrankheiten, bei

Pankreas- und Hautkarzinom zu verzeichnen (Boehringer Testfibel, Gutman et al. 1938). Sehr hohe Aktivitäten der alkalischen Serumphosphatasen sind bei Knochen-Metastasen des Prostatakarzinoms und beim Osteosarkom zu beobachten.

Eine Erhöhung der sauren Serumphosphatase bestand in 72.7 % vor allem bei mittel- und niederdifferenzierten Karzinomen der Prostata. Dies spricht dafür, daß der Differenzierungsgrad des Karzinoms die biologische Aktivität bestimmt und daß eine Erhöhung dieser Serumphosphatasen vor allem bei biologisch aktiven, also meist fortgeschrittenen Karzinomen anzutreffen ist. Dafür spricht auch die Tatsache, daß bei hochdifferenzierten Karzinomen in keinem Fall eine Erhöhung der sauren Serumphosphatasen nachweisbar war und wir ebenfalls in keinem dieser Fälle Metastasen nachweisen konnten.

ALKEN et al. (1957) kommen zu der Feststellung, daß wahrscheinlich eine Reihe entdifferenzierter Formen des Prostatakarzinoms bereits die Fähigkeit zur enzymatischen Aktivität und damit zur Phosphatasenbildung verloren hat (KLOSTERHALFEN 1969, WALTHARD 1937). Kranke mit ausgedehnter Metastasierung beim Prostatakarzinom können normale Phosphatasewerte haben, wie dies auch bei 2 unserer untersuchten Patienten zu beobachten war.

Da mit einer Erhöhung der Serumphosphatasen in der Regel nur bei Karzinomen mittlerer und niederer Differenzierungsgrade zu rechnen ist und wir in keinem Fall eines lokalisierten Karzinoms eine Erhöhung entsprechender Werte gefunden haben,

hat ihre Bestimmung - wie immer wieder fälschlicherweise behauptet wird - als Suchtest keinerlei Bedeutung.

Eine typische Reaktion der Serumphosphatase unter der anti-androgenen Behandlung des Prostatakarzinoms ist das Ansteigen der alkalischen Phosphatase bei gleichzeitigem Abfall der gesamtsauren und prostataspezifischen Serumphosphatasen. Dieser Befund spricht für eine gute Hormonsensibilität des Prostatakarzinoms (FISHMAN et al., 1953).

So stellt die Bestimmung der Serumphosphatasen zur Überwachung der Therapie eines Prostatakarzinoms eine wichtige Information dar.

Eine Verfälschung der Werte kann dann auftreten, wenn eine rektale Untersuchung oder Prostatamassage bis zu 24 Stunden der Bestimmung der Serumphosphatasen vorausging (FISHMAN et al., 1953, 1956, ZIESCHE 1967, PROUT 1969). Da es sich bei den verschiedenen Bestimmungsmethoden der Serumphosphatasen um äußerst empfindliche Verfahren handelt, sind technische Mängel bei der Durchführung der Untersuchung oder Unachtsamkeit beim Handhaben der Blutproben keine Seltenheit und führen leicht zu unwahrscheinlichen und damit unbrauchbaren Werten, die einer Wiederholung bedürfen.

Das durch transrektale Feinnadelbiopsie gewonnene Material aus der menschlichen Prostata ist vielfach verwertbar. Durch kurzfristige Wiederholung der Feinnadelbiopsie und zytologischer Untersuchungen können zytochemische Studien über den Phosphatasegehalt der Prostatazelle durchgeführt werden (ESPOSTI 1966, WILLIAMS et al., 1967).

Ferner besteht die Möglichkeit, das zytologische Material autoradiographisch auszuwerten und eine Aussage über bestimmte Stoffwechselvorgänge im zellulären Bereich zu treffen (FAUL et al., 1972).

Das entsprechend inkubierte Feinnadelbiopsie-Material ist auch für bakteriologische Untersuchungen geeignet (HOFSTETER et al., 1973).

Hauptanwendungsgebiet der transrektalen Feinnadelbiopsie und zytologischen Untersuchung der Prostata stellt das Prostatakarzinom vor allem im Rahmen der Krebsvorsorgeuntersuchung dar, sowie die zytologischen Verlaufskontrollen bei Prostatakarzinomträgern unter der antiandrogenen Therapie. Hierbei können aus den entsprechenden Befunden Rückschlüsse auf den therapeutischen Hormoneffekt gefolgert werden, woraus sich wiederum Konsequenzen für die Therapie ergeben.

G. ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Arbeit wird über erste Erfahrungen und Ergebnisse der transrektalen Feinnadel- bzw. Aspirationsbiopsie nach FRANZEN berichtet. Diese stellt ein brauchbares diagnostisches Hilfsmittel, vor allem zur Früherkennung des Prostatakarzinoms dar.

Die feinnadelbiopsischen und zytologischen Untersuchungen wurden in der Zeit von März 1970 bis Juli 1971 an insgesamt 501 Patienten durchgeführt, davon waren 190 Patienten mit suspektem Tastbefund, der Rest entfiel auf Kontrollbiopsien bei bereits diagnostizierten Karzinomen, auf Kranke mit verschiedenen Erkrankungen der Prostata und Patienten, bei denen ein Prostatakarzinom auf Grund einer Erhöhung von Serumphosphatasen ausgeschlossen werden sollte.

In 80 Fällen wurde parallel eine Stanzbiopsie und damit eine histologische Untersuchung durchgeführt, um die Ergebnisse zwischen zytologischer und histologischer Untersuchung vergleichend gegenüberstellen zu können.

Dabei zeigte sich, daß die Treffsicherheit der transrektalen Feinnadelbiopsie größer war als die der transperinealen Stanzbiopsie. Differentialdiagnostische Schwierigkeiten bei der zytologischen Beurteilung stellte vor allem die chronische Prostatitis dar und hier besonders die eosinophile granulomatöse Form. Da bei 34 % der Kranken mit suspektem Tastbefund kein Karzinom, sondern eine chronische Prostatitis

nachweisbar war, deutet dies darauf hin, wie gefährlich es ist, die Diagnose Prostatakarzinom allein auf Grund des Tastbefundes zu stellen.

Primär, d.h. bei der Erstuntersuchung wurden insgesamt 80 Prostatakarzinome zytologisch und 64 Prostatakarzinome histologisch (80 %) diagnostiziert. In 70 Fällen (d.h. 87.5 %) stimmte die histologische Diagnose mit der zytologischen überein.

Bei 501 Kranken, die feinnadelbioptisch untersucht wurden, konnte 70 mal ein Prostatakarzinom nachgewiesen werden; dies entspricht einem Prozentsatz von 14.2 (ESPOSTI 1971: 10-12 %).

Dass eine Einteilung des Prostatakarzinoms in verschiedene Differenzierungsgrade auch im zytologischen Ausstrichpräparat möglich ist, konnte ebenfalls gezeigt werden. Das Prostatakarzinom wurde hierbei im zytologischen Ausstrichpräparat in vier verschiedene Differenzierungsgrade eingeteilt und dem im histologischen Schnittpräparat bestimmten Differenzierungsgrad vergleichend gegenübergestellt. Die Einteilung erfolgte in hoch-, mittel-, niederdifferenzierte und anaplastische Karzinome.

In 38 (65.5 %) von 58 vergleichbaren Fällen trat eine Übereinstimmung des zytologischen mit dem histologischen Differenzierungsgrad auf. Eine eindeutige Diskrepanz in der Differenzierung war in 20 Fällen zu verzeichnen, jedoch betrug der Unterschied nie mehr als einen Malignitätsgrad.

Negative zytologische Befunde bei histologisch positiven lagen in unserem Krankengut nicht vor. Ausgenommen sind die Fälle, bei denen auf Grund nicht auswertbaren Materials eine zytologische Diagnose bei der Erstuntersuchung nicht möglich war. Bemerkenswert ist dabei, daß sich unter den 21 zytologisch nicht verwertbaren Präparaten 3 Fälle bei der histologischen Untersuchung als Prostatakarzinome ergaben; erst durch eine zweite zytologische Untersuchung konnten diese Karzinomfälle bestätigt werden.

Komplikationen geringfügiger Art traten nur in 5 Fällen auf. Eine Erhöhung der Serumphosphatasen war bei 44 (62.8 %) von 70 Prostatakarzinom-Kranken zu verzeichnen.

Die Erfahrung, daß eine Erhöhung der sauren Serumphosphatasen einen Hinweis auf das Vorliegen eines Prostatakarzinoms darstellt, wurde bestätigt. Betont muß dabei jedoch werden, daß es sich in diesen Fällen meist um bereits fortgeschrittene, fast immer niederdifferenzierte Karzinome handelt. Als Suchtest besitzt die Bestimmung der Serumphosphatasen deshalb keinerlei Bedeutung.

Wegen des Fehlens von Frühsymptomen beim Prostatakarzinom besitzt man mit der Vorsorgeuntersuchung und der in diesem Rahmen durchgeführten rektalen Untersuchung die einzige Möglichkeit, die Verdachtsdiagnose eines Prostatakarzinoms zu stellen. Mit Methoden wie der transrektalen Feinnadelbiopsie nach FRANZÉN und einer zytologischen Untersuchung besitzt die mo-

derne Urologie heute ein weiteres wichtiges diagnostisches Hilfsmittel, ein Prostatakarzinom zuverlässig zu diagnostizieren. Hinzu kommt die Möglichkeit eine Differenzierung des Karzinoms auch im zytologischen Ausstrichpräparat vorzunehmen, wobei - wie sich gezeigt hat - der zytologische Differenzierungsgrad für die biologische Aktivität des Karzinoms und somit für die Prognose weitgehend ausschlaggebend ist. Welche Konsequenzen sich aus dieser Tatsache für die einzuschlagende Therapie ergeben, wird die nächste Zukunft zeigen.

LITERATURVERZEICHNIS

1. ALBERS,D.D., McDONALD,J.R., THOMPSON,G.J.
Carcinoma cells in prostatic secretions
JAMA 139: 299-303 (1949)
2. ALFTHAN,O., KLINTRUP,H.-E., KOIVUNIEMI,A., TASKINEN
Comparison of thin-needle and Vim-Silverman needle
biopsy in the diagnosis of prostatic cancer
DUODECIM (Helsinki) 84/7: 506-511 (1968)
summary report aus Exce.med.Urol. 2,9 (10,2 Cancer)
(1968)
3. ALKEN,C.E.
Vorsorgeuntersuchungen beim Mann
Deutsches Ärzteblatt, Heft 29: 2283-2288 (1970)
4. ALKEN,C.E., BÜSCHER,H.K.
Hormonelle Behandlung des Prostataadenoms und
Prostatakarzinoms
Münch. Med. Wschr. 99: 872-877 (1957)
5. ARDUINO,L.J., MURPHY,F.J.
Carcinoma of the prostate: use of the Franseen
needle for perineal prostatic biopsy
J. Urol. 89: 732-736 (1963)
6. AY,R., IVANCEVIC,L., ORESTANO,F.
Erfahrungen in der ambulanten, transrektalen
Prostatabiopsie mit der TRU-CUT-Nadel
actuelle urologie 1/1971
Georg Thieme-Verlag Stuttgart

7. BALOGH, F., PINTER, J.
Das präkanzeröse Stadium des Prostataadenoms und
seine maligne Entartung
Zeitschrift für Urologie 15: 221-230 (1959)
8. BALOGH, F., SZENDRÖI, Z.
Cancer of the prostate
2nd engl. edition
Akademiai Kiado Budapest 1968
Publishing house of the hungarian Akademy of sciences
9. BERGHAUS, H.
Prostata-Angiographie
Grundlagen, Technik und diagnostische Beurteilung
Dr. Alfred Hüthig-Verlag, Heidelberg 1969
10. BREHMER, B.
Diagnostische Wertigkeit bioptischer Prostata-
untersuchungen
Urologe 10. Jg., Heft 6: 303-307 (1971)
11. CLARKE, B. G., LEADBETTER, W., CAMPBELL, J.
Implantation of cancer of the prostate in site of
perineal needle biopsy: report of a case
J. Urol. 70: 937-939 (1953)
12. COOPER, J. F., ROBINSON, B. CH.
The productivity of prostatic needle biopsy in the
recognition of early prostatic cancer
J. Urol. 97: 894-898 (1967)
13. DANIEL, O., VAN ZYL, J. J.
Rise of serum-acid-phosphatase level following
palpation of the prostate
The Lancet, May 17: 998-999 (original articles) (1952)

14. DE LA PENA, A., VALDES, R., CAVANAUGH, O.M.
Conservative treatment for cancer of the prostate
Urol. int. 11: 398-403 (1961)
15. EKMAN, H., HEDBERG, K., PERSSON, S.
Cytological versus histological examination of needle
biopsy specimens in the diagnosis of prostatic cancer
Brit. U. Urol. 39: 544-548 (1967)
16. ESPOSTI, P.-L.
Cytologic diagnosis of prostatic tumors with the aid
of transrectal aspiration biopsy
Acta Cytologica 10: 182-186 (1966)
17. ESPOSTI, P.-L.
Cytologic malignancy grading of prostatic carcinoma
by transrectal aspiration biopsy
Scand. J. Urol. and Neph. 5: 199-209 (1971)
18. EVANS, R.W.
Histological appearances of tumors
2nd edition
Livingstone LTD, Edinburgh and London (1968)
19. FABER, D.D., WAHMAN, G.E., BAILEY, T.A., FLOCKS, R.H.,
CULP, D.A., MORRISON, R.T.
An evaluation of the strontium 85 scan for the
detection and localization of bone metastases from
prostatic carcinoma: A preliminary report of 93 cases
J.Urol. 97: 526-532 (1967)
20. FAUL, P., KLOSTERHALFEN, H., SCHMIEDT, E.
Erfahrungen mit der Feinnadelbiopsie an der Prostata
Urologe 10. Jg., Heft 3: 120-126 (1971) -a-

21. FAUL, P., SCHMIEDT, E.

Diagnostische Möglichkeiten zytologischer Untersuchungen an der Prostata

(Schweizerische Gesellschaft für Urologie,
Jahresversammlung in Zug, 1971)

Helv. chir. Acta 38: 527-530 (1971) -b-

22. FAUL, P., RABES, H.

Thymidin-³H-Autoradiographie an zytologischen
Prostatapunktaten des Menschen

Urologe 11: 295-299 (1972)

23. FAUL, P., PRÄTORIUS, M.

Die zytologische Diagnose des Prostatakarzinoms
und seine verschiedenen Malignitätsgrade

Urologe 12: 259-267 (1973)

24. FERGUSON, J. D.

Some aspects of the conservative management of
prostatic cancer

Proc. Royal Soc. Med. (section of Urology)
56: 81-88 (1963)

25. FERGUSON, R. S.

Diagnosis and treatment of early carcinoma of
the prostate

J. Urol. 37: 774-782 (1937)

26. FISHMAN, W. H., DART, R. M., BONNER, C. D., LEADBETTER, W. F.,
LERNER, F., HOMBURGER, F.

A new method for estimating serum acid phosphatase
of prostatic origin applied to the clinical
investigation of cancer of the prostate

J. Clin. Invest. 32: 1034-1044 (1953)

27. FISHMAN, W.H., BONNER, C.D., HOMBURGER, F.
Serum prostatic acid phosphatase and cancer
of the prostate
New England J. Med. 255: 925-933 (1956)
28. FITZGERALD, N., LUDBROOK, J.
Cytological diagnosis of prostatic cancer
(The use of the urinary deposit after prostatic
massage)
Brit. J. Urol. 34: 326-330 (1962)
29. FLOCKS, R.H.
Clinical cancer of the prostate
(A study of 4000 cases)
JAMA 193: 559-562 (1965)
30. FRANK, I.N., SCOTT, W.W.
The cytodiagnosis of prostatic carcinoma:
a follow-up study
J. Urol. 79: 983-988 (1958)
31. FRANK, I.N.
The cytodiagnosis of prostatic cancer
(current cancer concepts)
JAMA 209: 1698 (1969)
32. FRANZÉN, S., GIERTZ, G., ZAJICEK, J.
Cytological diagnosis of prostatic tumors by trans-
rectal aspiration biopsy: a preliminary report
Brit. J. Urol. 32: 193-196 (1960)
33. GRABSTALD, H.
Further experience with transrectal biopsy
of the prostate
J. Urol. 74: 211-221 (1954)

34. GUTMAN,A., GUTMAN,E.B.

An "acid" phosphatase occurring in the serum of patients with metastasizing carcinoma of the prostate gland

J. Clin. Invest. 17: 473-478 (1938)

35. HOFSTETTER,A., FAUL,P., v.ROTTKAY,D.

Vergleichende cytologische und mikrobiologische Untersuchungen bei chronisch rezidivierender Prostatitis

Verhandlungsbericht der Deutschen Gesellschaft für Urologie

24. Tagung vom 13.-16.9.1972 in Hannover

Sonderdruck by Springer-Verlag, Berlin; Heidelberg 1973

36. HOHBACH,M., DHOM,G.

Aktuelle Probleme des Prostatakarzinoms

Münch. Med. Wschr. 114: 45-54 (1972)

37. HUBMANN,R., OPELT,B.

Konservative und operative Behandlung von Prostataerkrankungen

Internist 9: 207-213 (1968)

38. HRYNTSCHAK,TH.

Aus: Bericht über den VI. Kongress der Int.Gesellschaft für Urologie in Wien (9.-11.9.1936)

Z. urol. Chir. 42: 439-441 (1936)

39. HUDSON,P.B., STOUT,A.P.

Prostatic cancer: Comparison of physical examination and biopsy for detection of curable lesions

New York State J. Med. 66, (1-6): 351-355 (1966)

40. JEWETT, H. J.
Significance of the palpable prostatic nodule
JAMA 160: 838-839 (1956)
41. KAHLER, J. E.
Carcinoma of the prostate gland: a pathologic study
J. Urol. 41: 557-574 (1939)
42. KAUFMANN, J. J., ROSENTHAL, M., GOODWIN, W. E.
Methods of diagnosis of cancer of the prostate:
a comparison of clinical impression, prostatic smear,
needle biopsy, open perineal and transurethral biopsy
J. Urol. 72: 450-465 (1954)
43. KELAMI, A., KIRSTAEDTER, H. J.
Erste Erfahrungen mit der Franzén-Nadel in der
Diagnose des Prostatakarzinoms
Urol. int. 24: 560-568 (1969)
44. KING, W. W., WILKEMEYER, R. M., BOYCE, W. H., MCKINNEY, W. M.
Current Status of Prostatic Echography
JAMA 226: 444-447 (1973)
45. KLOSTERHALFEN, H.
Das hormonell beeinflussbare Malignom der Urologie
Ärztl. Fortbild. 19: 545-549 (1969)
46. KREMLING, H.
Zur Frage der Zytodiagnostik des Prostatakarzinoms
Zeitschr. für Urol. 44: 224-227 (1951)
47. KROMPECHER, E.
Über Basalzellhyperplasie und Basalzellkrebse
der Prostata
Virchow's Archiv f. Pathol. Anatomie u. Physiologie
Berlin 257: 284-293 (1925)

48. LENT, V.

Die Behandlung des Prostatakarcinoms

Dtsch. med. Wschr. 99: 1535-1537 (1974)

49. MAKSIMOVIC, P., LÜBKE, W., NAGEL, R.

Erfahrungen mit der perinealen und transrektalen
Biopsie der Prostata

actuelle urologie, Heft 1: 9-10 (1971)

Georg Thieme-Verlag Stuttgart

50. McNEAL, J.E.

Morphogenesis of prostatic carcinoma

Cancer 18 (7-12): 1659-1666 (1965)

51. McNEAL, J.E.

Origin and development of carcinoma in the prostate

Cancer 23 (1-3): 24-34 (1969)

52. MELLINGER, G.T.

Perineal biopsy of the prostate with a new
disposable biopsy needle

Reprint of The Lancet 87: 103-104, Heft 3 (1967)

53. MILLER, S.W.

Stand der zytologischen Krebsdiagnose

Med. Klinik 44, 2: 1237 (1949)

54. MOORE, R.A.

The morphology of small prostatic carcinoma

J. Urol. 33: 224-234 (1935)

55. MOSTOFI, F.K.

Criteria for Pathologic Diagnosis of Carcinoma
of the Prostate, p. 332

In: Proc. Sec. Nat. Ca. Conf. Philadelphia:

American Cancer Society, Inc., 1952

56. MOSTOFI, F.K.

Carcinoma of the Prostate, pp. 231-263

In: Modern Trends in Urology

(Ed.) Riches, E., London: Butterworths, 1969

57. MULHOLLAND, S.W.

A study of prostatic secretion and its relation
to malignancy

Proc. Staff Meet. Mayo Clinic 6: 733-735 (1931)

58. NAGEL, R., KÖLLN, C.-P.

Prostata-Karzinom

diagnostic 8: 309-312 (1971)

59. NIEHANS, P.

Altershypertrophie paraprostatischer Drüsen
und Prostata-Krebs

Med. Verlag Hans Huber, Bern 1948

60. OSWALD, W.

Häufigkeit und Genese des Prostatakarzinoms

Frankf. Zeitschr. f. Pathologie 55: 296-316 (1941)

61. PAPANICOLAOU, G.N.

Diagnostic value of exfoliated cells from
cancerous tissues

JAMA 131: 372-378 (1946)

62. POOL, TH., THOMPSON, G.

Conservative treatment of the prostate

JAMA 160: 833-837 (1956)

63. PROUT, G.R.

Chemical tests in the diagnosis of prostatic
carcinoma (current cancer concepts)

JAMA 209: 1699 (1969)

64. REUTER, H.J.

Atlas der urologischen Endoskopie
(Diagnostik - Operative Zytoskopie - Elektroresektion)
Georg Thieme-Verlag, Stuttgart 1963

65. RICH, A.R.

On the frequency of occurrence of occult carcinoma
of the prostate

J. Urol. 33: 215-220 (1935)

66. ROTH, R.B.

Letter to Maria Lehner about his opinion and experience
on the needle biopsy of the prostate (1971)

Address of Mr. Russel B. Roth, M.D.

225 W 25th St. suite 302. ERIE/Pennsylv. 16502 (USA)

67. RUBIN, PH.

Cancer of the urogenital tract: Prostatic cancer

JAMA 209: 1695 (1969)

68. SANDERS, W.R.

Medical news: III) Cancer of the Bladder Fragments
forming urethral plugs discharged in the urine

Edinburgh Med. J. Vol. X, Part I: 273-274 (1864)

69. SANDRITTER, W.

Histopathologie, Lehrbuch

Schattauer-Verlag, Stuttgart - New York 1968

70. SCHNÜRER, L.B., FRITJOFSEN, A., LINDGREN, A.,

MAGNUSSON, P.H., PETERSSON, S.

Fine needle versus coarse needle in puncture
diagnosis of prostatic carcinoma

Acta path. microbiol. scand. 76: 150 (1969)

71. SIGEL, A.

Das palpatorisch unvermutete Prostata-Karzinom

Urol. int. 16: 209-227 (1963)

72. SPARWASSER, H., LÜCHTRATH, H.

Die transrektale Saugbiopsie der Prostata

Urologe 9. Jg. (Heft 5): 281-285 (1970)

73. TRUSS, F., BERGERHOF, H. D.

Zur Diagnostik und Verlaufskontrolle des
Prostatakarzinoms

Med. Welt Nr. 28: 1501-1505 (14. Juli 1962)

74. UTZ, D. C., FARROW, G. M.

Pathologic differentiation and prognosis of
prostatic carcinoma

JAMA 209: 1701-1703 (1969)

75. VALK, W. L., MEBUST, W. K.

The management of the prostatic nodule
(current cancer concepts)

JAMA 209: 1697 (1969)

76. VEENEMA, R. J.

A simplified prostatic perineal biopsy punch

J. Urol. 69: 320-322 (1953)

77. WALTHARD, B.

Die Häufigkeit und Histogenese des Prostatacarcinoms

Z. Urol. Chir. 43: 483-496 (1937)

78. WILDEGANS, H.

Diagnostische perineale Prostatapunktion bei
Carcinomverdacht

Chirurg 22, Jg. (Heft 10): 453-454 (1951)

79. WILLIAMS, J.P., STILL, B.M., PUGH, R.C.B.

The diagnosis of prostatic cancer:
Cytological and biochemical studies using
the Franzén biopsy needle

Brit. J. Urol. 39: 549-554 (1967)

80. ZIESCHE, H.W.

Der Einfluß der Prostata Massage auf die Aktivität
der sauren Serumphosphatase beim Prostatakarzinom

Z. Urol. 60: 529-534 (1967)

81. Testfibel der Fa. BOEHRINGER, Mannheim GmbH

a) Saure Phosphatase im Serum

(Bestimmung der Aktivität der sauren
Phosphatase im Serum)

b) Alkalische Phosphatase im Serum

Nachtrag:

KEIDITSCH, E.

Pathol. Institut d.

Städt. Krankenhauses Schwabing

LEBENS LAUF

Maria E. Fick, geb. Lehner, geboren am 31.1.1947
in Rosenheim/Obb.

Volksschule 1953-57 und Besuch des Karolinengymnasiums
in Rosenheim von 1957-66. Abschluß mit Abitur 1966.
1966-67 Hausangestellte in Dietikon/ZH bzw. Davos bei
Familie B. Christen.

1967 Beginn des Medizinstudiums an der Ludwig-Maximilians-
Universität München

1969 naturwissenschaftliche Vorprüfung.

1970 ärztliche Vorprüfung an der Universität München.

Staatsexamen im Juni 1973 in München.

Medizinalassistentenzeit:

4 Monate Innere Medizin in der Klinischen Abteilung des
Bernhard-Nocht-Instituts für Tropenkrankheiten in Hamburg.

4 Monate in anerkannter Landpraxis bei Dr. S. Röckl
in 8311 - Buch a. Erlbach.

4 Monate Chirurgie mit Narkosetätigkeit im Kreiskranken-
haus Zwiesel/Bayr. Wald, anschließend weitere 4 Monate
als Vollassistentin auf den verschiedenen chirurg.

Stationen in Zwiesel.

Approbation am 31.1.1975.

Seit 31.12.74 verheiratet mit dem Dipl.-Chem. Hans Georg Fick.

Seit Juli 1975 in der Allgemeinmedizin tätig.

Mein Berufsziel ist tropische Dermatologie.

